This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

+ *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.

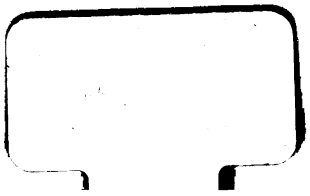
+ *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.

+ *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.

+ *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

About Google Book Search

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at `http://books.google.com/`



Prof. R. Kobert
Geh. Med.-Rat
Rostock.

DIE

ACETONKÖRPER.

VON

PRIVATDOZENT DR. **R. WALDVOGEL**

OBERARZT DER MEDIZINISCHEN KLINIK IN GÖTTINGEN.

MIT EINER ABBILDUNG.

EIN TEIL DER UNTERSUCHUNGEN IST MIT HILFE DER GRÄFIN BOSE-STIFTUNG ANGESTELLT.

STUTTGART.
VERLAG VON FERDINAND ENKE.
1903.

HARVARD MEDICAL LIBRARY
IN THE
FRANCIS A. COUNTWAY
LIBRARY OF MEDICINE

Druck der Hoffmannschen Buchdruckerei Felix Krais in Stuttgart.

Vorwort.

Eine Berechtigung, die Acetonkörper monographisch zu bearbeiten, muss sich herleiten lassen einmal aus der Bedeutung, welche die von Geelmuyden unter diesem Namen zusammengefassten Körper für Physiologie und Pathologie besitzen, zum andern daraus, ob der Autor berufen erscheint zu dieser Arbeit oder nicht. Ein Urteil über letzteren Punkt, ich will das vorweg nehmen, kann der Leser erst am Schlusse dieser Arbeit gewinnen; voraus bemerken will ich jedoch, dass andere mehr berufen erscheinen, dass ich aber mit einiger Mühe bestrebt war, in manchem Jahr klinischer Tätigkeit, mir einen Einblick in das Wesen der Acetonurie zu verschaffen. Ich war der erste, der mit aller Entschiedenheit für die Entstehung der Acetonkörper aus dem Fett eintrat, und ich glaube nach der Berücksichtigung meiner Arbeiten in dieser Richtung Grund zu haben, das hier betonen zu müssen. Ein anderer Teil meiner Arbeiten ging darauf hinaus, bei allen Formen der Acetonkörperausscheidung gemeinsame Gesichtspunkte zu finden, ihre Entstehung aufzuklären und auf die praktische Bedeutung des Studiums dieser Körper hinzuweisen.

Was den zweiten Punkt anbelangt, so wird es mir leichter sein die Bedeutung darzutun, welche die Acetonkörper im Laufe arbeitsreicher Jahre erlangt haben, denn schon vor achtzehn Jahren hat v. Jaksch „eine zusammenfassende Darstellung der gesamten einschlägigen Tatsachen“ unternommen. Und wie viel ist seitdem auf diesem Gebiete gearbeitet, chemisch, klinisch, experimentell, wie hat sich der Kreis derjenigen erweitert, die ein Interesse an unserem Gegenstand gewannen. Begegnete doch der Kliniker den Acetonkörpern auf allen Gebieten. Die Narkose gab dem Chirurgen Gelegenheit, Aceton, Acetessigsäure und β-Oxybuttersäure kennen zu lernen, schon seit langem wandten die Psychiater ihr Interesse dem Vorkommen von Acetonkörpern bei gewissen Geisteskranken

zu; der Geburtshelfer traf auf das Aceton bei Schwangeren und Wöchnerinnen. Und nun erst der innere Kliniker! Hier fieberte ein Kranker hoch, sein Urin gab positive Legalsche Reaktion, dort brachte der obstartige Geruch der Atemluft eines Krebskranken Kunde von der Anwesenheit des Acetons, schwere Magendarmstörungen waren von hohen Acetonwerten im Harn begleitet, zu den Rätseln, die der Diabetes aufgab, kam das von der Entstehung der Acetonkörper und ihrer Rolle im Coma.

Unsere Anschauungen über die Herkunft der Acetonkörper sind im Laufe der beiden Decennien gewaltig geändert, alte Bestimmungsmethoden mussten neuen besseren weichen, die Bedeutung des mit der Atemluft ausgeschiedenen Acetons wurde infolge guter Bestimmungsmethoden in das rechte Licht gerückt. Das Gebäude, zu dem v. Jaksch den Grundriss zog, ist stattlich geworden, die Grundmauern mussten erweitert werden, manch alter Balken wich, neue Fenster und Türen wurden aufgetan und so ward es heller.

Aber manches Dunkel ist noch aufzuhellen, und so erwarte man kein Buch bequem zum Nachschlagen, es ist sehr vieles zur Diskussion gestellt. Ich habe nicht nur die Literatur verwertet, sondern durch viele eigene neue Versuche mir in den einzelnen Kapiteln ein Urteil selbst zu gewinnen gesucht. Besonders im Kapitel „diabetische Acetonkörperausscheidung“ wird man nicht erwarten können, alle Arbeiten aufgeführt zu sehen, in denen als Nebenbefund eine positive Legalsche oder Gerhardtsche Reaktion vermerkt ist. Es wird manches nicht vollkommen sein, ich bitte um Nachsicht gegenüber der jungen Frucht.

Dem, der wie auf zahlreichen Gebieten, so auch auf diesem, viel neue Wege wies, meinem Lehrer und Chef Herrn Geheimrat Ebstein, in dessen Klinik ich das Material zu meinen Ausführungen sammeln konnte, dessen fördernde Hand mir manch neuen Ausblick zeigte, gebührt an dieser Stelle der Dank dessen, der hofft, dass auch dies Erstlingswerk seine Lebensarbeit fördern könne.

Göttingen, im Mai 1903.

R. Waldvogel.

Inhaltsangabe.

Seite

1. Die Chemie des Acetons . . . . . 1—27
   a) Eigenschaften . . . . . 1—3
   b) Reaktionen . . . . . 3—14
   c) Bestimmungsmethoden . . . . . 14—27
      I. im Harn . . . . . 14—22
      II. in der Atemluft . . . . . 22—27
2. Die Chemie der Acetessigsäure . . . . . 27—35
   a) Eigenschaften 27
   b) Reaktionen . . . . . 27—32
   c) Bestimmungsmethoden . . . . . 32—35
3. Die Chemie der β-Oxybuttersäure . . . . . 35—47
   a) Eigenschaften . . . . . 35—36
   b) Nachweis und Bestimmungsmethoden . . . . . 36—47
4. Vorkommen der Acetonkörper . . . . . 47—61
   a) des Acetons . . . . . 47—59
      I. im Harn . . . . . 47—53
      II. in der Atemluft . . . . . 53—56
      III. im Blut 56
      IV. im Schweiss . . . . . 56—57
      V. im Magendarminhalt . . . . . 57—59
      VI. in Organen 59
   b) der Acetessigsäure und der β-Oxybuttersäure . . . . . 59—61
5. Der Ort der Entstehung . . . . . 61—68
6. Beziehungen der Acetonkörper . . . . . 68—85
   a) zum Eiweiss . . . . . 68—73
   b) zu den Kohlenhydraten . . . . . 73—80
   c) zum Fett . . . . . 80—85
7. Der Zusammenhang der Acetonkörper . . . . . 85—89
8. Oxydation derselben und Unterschied zwischen Mensch und Tier betreffs der Acetonkörper . . . . . 89—102
9. Operative Erzeugung der Acetonkörper . . . . . 102—109
10. Einfluss von Arzneimitteln . . . . . 109—111

Seite

11. Formen der Acetonkörperausscheidung . . . . . 111—253
a) vorwiegend oder allein durch Inanition bedingte . . . . . 111—139
I. die reine Inanitionsacetonkörperausscheidung . . . . 111—131
II. die bei Erkrankungen des Nervensystems . . . . . 131—133
III. die bei Digestionsstörungen . . . . . 134—139
b) Formen, bei denen toxische Einflüsse deutlich hervortreten . 139—173
I. die Acetonkörperausscheidung bei Vergiftungen . . . 139—148
II. die nach Narkosen . . . . . 148—163
III. die febrile . . . . . 163—173
c) zweifelhafte Formen . . . . . 173—199
I. die nach Alkoholgenuss . . . . . 173—178
II. die nach Zufuhr von Alkalien . . . . . 178—185
III. die bei Schwangerschaft, Geburt und im Wochenbett . . 185—194
IV. die bei Carcinomen . . . . . 194—199
d) die diabetische Acetonkörperausscheidung . . . . . 199—253
I. Grösse, Vorkommen und Verhältnis der einzelnen zu einander 199—206
II. Verhalten des Urinacetons zu dem der Atemluft . . . 206—209
III. Beziehungen zum Stickstoff . . . . . 209—213
IV. „ zu Kohlenhydraten . . . . . 213—227
V. „ zum Fett . . . . . 228—233
VI. Herabsetzung der Oxydationsfähigkeit für Acetonkörper im Diabetes . . . . . 233—240
VII. Einfluss der Inanition . . . . . 240—241
VIII. „ des Fiebers . . . . . 241—244
IX. „ der Narkose . . . . . 244—245
X. „ „ Alkalien . . . . . 245—247
XI. Das Verhalten der Acetonkörper im Coma . . . . . 247—252
XII. Schlüsse auf das Wesen des Diabetes und des Coma diabeticum . . . . . 252—253
12. Pathogene Wirkung der Acetonkörper . . . . . 253—267
13. Ihre Bedeutung für Diagnose und Prognose . . . . . 268—271
14. „ „ „ Prophylaxe und Therapie . . . . . 271—274

1. Die Chemie des Acetons.

a) Eigenschaften.

Das Aceton $CH_3—CO—CH_3$, C_3H_6O, Dimethylketon, ist eine nach Fruchtäther riechende, auf der Zunge Prickeln verursachende, wasserhelle, leicht entzündliche, bei 56,5° siedende, neutral reagierende Flüssigkeit mit dem spez. Gewicht 0,7973 bei 15°, die sich mit Wasser, Aether, Alkohol leicht mischt, Harze, Fette, Schiessbaumwolle u. s. w. löst. Die richtige Analyse des Acetons stammt von Liebig[1]).

Es entsteht durch trockene Destillation von essigsauren, von zitronensauren Salzen, des Holzes, durch Oxydation der Zitronensäure mit Uebermangansäure, bei Oxydation derselben Säure mit doppeltchromsaurem Kali und Schwefelsäure. Fast rein wird es erhalten bei der trockenen Destillation von essigsaurem Barium.

Guckelberger[2]) fand Aceton, als er Kasein, Albumin und Fibrin mit Schwefelsäure und Manganhyperoxyd oder mit Schwefelsäure und chromsaurem Kali destillierte. v. Jaksch[3]) fand dasselbe. Bei der Destillation von gefaultem Amyloid mit Schwefelsäure erzielte Weyl[4]) Jodoformreaktion. R. Cohn[5]) spaltete Kasein durch Kochen mit konzentrierter Salzsäure und erhielt einen die Jodoformreaktion gebenden Körper, der nach ihm höchstwahrscheinlich Aceton ist. Schwarz[6]) konnte dagegen weder aus Eiereiweiss direkt noch aus einem durch Behandlung mit kon-

[1]) Annal. d. Chem. I 225.
[2]) Ann. d. Chem. u. Pharm. Bd. 64. 1847.
[3]) Ueber Acetonurie und Diaceturie. Berlin 1885.
[4]) Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 1. 1877.
[5]) Deutsch. med. Woch. 1897. Vereinsbeil. S. 40.
[6]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 40. 1898.

zentriertem Ammonsulfat aus Eiereiweiss dargestellten reinen Albuminpräparat nach 24stündiger Einwirkung von übermangansaurem Kali bei 38—40° im Destillat des Reaktionsgemenges Jodoformreaktion erzielen. In 2 Publikationen haben Blumenthal u. Neuberg[1] [2]) berichtet, dass sie aus Gelatine durch Einwirkung von Wasserstoffsuperoxyd und Ferrosulfat neben einem Aldehyd Aceton gewonnen haben. In der 2. Publikation [2]) wurde die Konstitution des Aldehyds festgestellt und hervorgehoben, dass aus Gelatine, wenn sie sorgfältig mit Magnesiumkarbonat neutralisiert ist, Aceton nicht entsteht, und dass das Wasserstoffsuperoxyd seine Wirkung nur entfaltet bei vorhandener Säure. Aus 500 g Handelsgelatine wurden 3,57 g Aceton p = Nitrophenylhydrazin gewonnen. Orgler[3]) hat auf gleiche Weise aus kristallisiertem Ovalbumin die gleichen Körper dargestellt, Schwarz[4]) ist die Gewinnung von Aceton aus 750 g Gelatine nach dem Verfahren von Blumenthal u. Neuberg nicht gelungen.

Am frühesten ist Aceton aus Kohlenhydraten abgespalten, Frémy[5]) ging zuerst diesen Weg, indem er Rohrzucker, Gummi und Stärke mit gepulvertem Kalk trocken destillierte, Rochleder und Kawalier[6]) fanden es bei Einwirkung von Alkali auf Dextrose. Der die Jodoformreaktion gebende Körper, welcher nach Destillieren von Glykose mit kräftiger Lauge erhalten wurde, wird von Schwarz[7]) aber nicht für Aceton gehalten, da bei der erzielten Intensität der Liebenschen Jodoformreaktion auch die Proben von Gunning und le Nobel im Destillat hätten positiv ausfallen müssen.

Extra corpus kann man durch Oxydation mit Chromsäuregemisch Aceton aus Oxyisobuttersäure herstellen. Hagenberg und Schreiber[8]) haben Butter, welche reich an Säure war, mit Kaliumpermanganat und Kalilauge eine Weile im Brutschrank stehen lassen, und nach nicht zu langer Zeit mit der Liebenschen Jodoformprobe Aceton nachgewiesen. Rindertalg lieferte unter denselben Bedingungen keinen Jodoform bildenden Körper.

Beim Ueberleiten über glühenden Aetzkalk entstehen aus Aceton

---

[1]) Deutsch. med. Woch. 1901 Nr 1.
[2]) Beitr. z. chem. Phys. u. Path. Bd. II 1902.
[3]) Beitr. z. chem. Phys. u. Path. Bd. I 1900.
[4]) Deutsch. med. Woch. 1901.
[5]) Ann. d. Chem. u. Pharm. Bd. 15. 1835.
[6]) Tollens. Handb. d. Kohlenhydrate. Bd. I S. 42.
[7]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 40. 1898.
[8]) Cntrlbl. f. Stoffw. u. Verdkrh. Bd. I 1901.

Ameisensäure und Essigsäure, ebenso wenn man es mit Chromsäure oxydiert. Bei mehrmonatlichem Stehen mit verdünnter Salpetersäure entstehen Oxyisobuttersäure, Kohlensäure, Blausäure, Essigsäure. Schwarz[1]) hat 200 mgr Aceton in einprozentiger Lösung mit einer reichlichen Menge von Kaliumpermanganat 8 Stunden bis 40° auf dem Wasserbade gehalten, die Titration nach Entfärbung mit schwefligsaurem Natron ergab noch 178 und 186 mgr Aceton, es war also wenig oxydiert. Nach Hercz[2]) werden bei höherer Temperatur und langer Wirkung des Kaliumpermanganats grössere Mengen Acetons zerstört. Die schwere Oxydierbarkeit extra corpus trat nach Schwarz[1]) auch hervor, wenn man Organextrakte auf Acetonlösungen wirken liess, es gelangte nur ein kleiner Teil zur Verbrennung. Verwandte man jedoch eine Schüttelvorrichtung, so waren die Mengen des oxydierten Acetons beträchtlicher. Auf die Oxydation im Organismus und die in dieser Richtung angestellten Versuche komme ich später ausführlicher zu sprechen.

b) Reaktionen.

Einleitend muss ich bemerken, dass bei eingehenderem Studium der chemischen Literatur sich zahlreiche Widersprüche finden darüber, ob die eine oder andere Reaktion vom Aceton allein oder auch von Alkoholen und Aldehyden gegeben wird und dass es mir noch weiterer Arbeiten zu bedürfen scheint, um festzustellen, wann, unter welchen Bedingungen die betreffenden Reaktionen nur vom Aceton allein ausgelöst werden.

Liebensche Reaktion

Trotz ihrer Vieldeutigkeit hat die Reaktion mit alkalischer Jodlösung wegen ihrer Empfindlichkeit als Mittel das Aceton aufzufinden, grosse Verbreitung gefunden, wenn auch mit mannigfachen Modifikationen. Bemerkenswert erscheint in dieser Hinsicht, dass Lieben[3]), nach dem diese Reaktion ja benannt ist, wie es noch neuerdings Wolff[4]) angibt, sie nicht zum Acetonnachweis empfohlen hat. Er bringt sogar, wie ich hinzufüge, die Angabe Bouchardats, dass Aceton mit Alkali und Jod kein Jodoform liefere. Nach Wolff ist, und ich schliesse mich seinen Ausführungen an, die direkte Anwendung der Jodoformreaktion auf den Urin fehlerhaft, dagegen durchaus

[1]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 40. 1898.
[2]) Liebigs Ann. Bd. 186. 1877.
[3]) Ann. d. Chem. u. Pharm. Suppl. 7. 1870.
[4]) In.-Diss. Berlin 1898.

empfehlenswert für die Bestimmung im alkoholfreien Destillat; für die direkte Untersuchung des Urins auf Aceton eignet sich die freilich weniger empfindliche Reaktion Legals. Wenn man statt fixem flüchtiges Alkali bei Anstellung der Liebenschen Reaktion verwendet, so sollen Alkohol und Aldehyd kein Jodoform liefern. Die Probe versagt nicht bei so geringen Mengen wie 0,001 und 0,0001 mgr, wenn auch die Jodoformabscheidung oft erst innerhalb 24 Stunden auftritt (v. Jaksch[1]). Auch Zoepffel[2]) gibt die Empfindlichkeit zu 0,001 mgr an, ebenso De Boeck und Slosse[3]). Die Anwesenheit kleinster Mengen Jodoforms hat Vitali[4]) so nachgewiesen, dass er die überstehende klare Flüssigkeit abgoss, die letzten Tropfen samt Niederschlag in einem Reagensrohr sammelte, ein Stückchen Kal. caust. und eine etwas grössere Menge Thymol hinzufügte und erwärmte. Schmilzt das Thymol, so entsteht eine schöne violette Färbung, die bei Zusatz konz. H_2SO_4 scharlachrot wird. Da Alkohol, der bei reichlichem Genuss in den Harn übergehen kann, und Aldehyde in sehr seltenen Fällen bei Anstellung der Liebenschen Reaktion auch im Destillat des Urins Aceton vortäuschen könnten, so will ich gleich hier auf die Methoden eingehen, welche es ermöglichen, eine Verwechslung von Aceton mit diesen Körpern zu vermeiden. Es ist natürlich diese Verwechslung nur dann möglich, wenn kleine Mengen Acetons, wie im normalen Harn vorhanden sind, da wir für grössere Mengen unzweideutigere Reaktionen besitzen.

Trennung des Acetons von Alkohol und Aldehyd im Destillat

Aus Beilsteins Handbuch (1893) entnehme ich folgende Angaben: „Trennung des Acetons im Holzgeist durch Destillieren über $CaCl_2$ oder besser durch Darstellung von Acetonnatriumdisulfit. Man kann auch den Holzgeist an eine Säure (Oxalsäure, Benzoesäure) binden.“ Ferner dient die Tatsache zur Trennung, dass die Umsetzung des Alkohols mit alkalischer Jodlösung zu Jodoform in der Kälte viel langsamer vor sich geht als die des Acetons. Nur Mengen Acetons, die nicht gleich zum Ausfall von Jodoformkristallen oder von amorphem Jodoform führen, sondern wie 0,001 mgr erst in 24 Stunden, können daher mit Alkohol verwechselt werden. Nach Albertoni[5]) enthält das Destillat Aceton, wenn man die Flüssigkeit nach Zusatz von saurem schwefligsaurem Natron mit Weingeist fällt, den Nieder-

[1]) l. c.
[2]) In.-Diss. Dorpat 1898.
[3]) Bull. de la soc. de méd. ment. de Belgique 1891.
[4]) Jahresber. f. Tierchem. Bd. 13. 1883.
[5]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 18. 1884.

schlag auf dem Filter mit reinem Aether wäscht, einige Tage über Schwefelsäure trocknet, nochmals mit Aether wäscht und trocknet und endlich mit kohlensaurem Natron destilliert. Wie viel Aceton geht aber bei diesen Manipulationen verloren! Contejean[1]) ging bei der Differenzierung des Acetons vom Aldehyd folgendermassen vor: Der die Liebensche Reaktion gebende Körper ging nach Zusatz von Natriumbisulfit bei der Destillation nicht über, war also Aceton oder Aldehyd. Es entstand mit Phenylhydrazin ein Hydrazon, welches Fehlingsche Lösung nicht reduzierte; das Urindestillat reduzierte Silber in der Kälte nicht, war daher kein Aldehyd. Schüttelte man den Urin mit Anilin und filtrierte, destillierte nach Ansäuern mit H_2SO_4, so gab das Destillat die Liebensche Reaktion, danach handelte es sich um Aceton. Diese Ergebnisse sind für uns weniger bei der Untersuchung des Urins als z. B. dann von Nutzen, wenn wir Aceton aus Eiweiss, Fett oder Kohlenhydraten durch Bakterien, Organbrei, Chemikalien darzustellen versuchen.

Modifikationen der Liebenschen Reaktion

Um bei der Reaktion mit alkalischer Jodlösung der Verwechslung des Acetons mit Alkohol oder Aldehyd zu entgehen, haben Gunning[2]) und le Nobel[3]) die Liebensche Reaktion modifiziert, ersterer indem er alkoholische Jodlösung und Ammoniak, letzterer indem er eine Auflösung von Jod in Jodammonium verwandte. Die letzte Abänderung soll, wie le Nobel mitteilt, das Zustandekommen der Jodoformreaktion keineswegs beeinträchtigen. Von der Gunningschen Reaktion sagt Huppert[4]), „zwar erhält man noch mit 0,01 mgr Aceton Jodoform, muss dann aber 24 Stunden auf das Verschwinden des Jodstickstoffs (schwarzer Niederschlag) warten". De Boeck u. Slosse[5]) geben ebenfalls an, dass die Gunningsche Modifikation noch 0,01 mgr Aceton anzeigt, Zoepffel[6]) bestimmt ihre Empfindlichkeit mit 0,006 mgr.

Gunnings Reaktion

Aceton löst frisch gefälltes Quecksilberoxyd in Gegenwart von Alkali (Reynolds[7]). Le Nobel (l. c.) hat in Deutschland für das Bekanntwerden der Gunningschen Untersuchungen über diese Reaktion gesorgt; er fand, dass auch rotes Quecksilberoxyd in alkalischer Acetonlösung löslich ist und teilt mit, dass, wie Binnendyk ermittelte,

---

[2]) Arch. de phys. Bd. 24.
[1]) Journal de pharm. et de chim. 4. 1881.
[3]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 18. 1884.
[4]) Anal. des Harns 1898.
[5]) Bull. de la soc. de méd. ment. de Belgique 1891.
[6]) Pharm. Zeit. f. Russland. 34.
[7]) Proc. of Royal. Soc. 19. 1871.

Bleihydroxyd von Aceton ohne Gegenwart von Alkali gelöst wird. Nach Gunning (l. c.) versetzt man Quecksilberchlorid mit alkoholischer Natronlauge, bis das Gemenge stark alkalisch ist, setzt die Aceton haltende Lösung hinzu, schüttelt und filtriert. Ist das Filtrat klar, so weist man das in Lösung gebrachte Quecksilber durch Zusatz von Zinnchlorür nach dem Ansäuern oder durch Ammoniumsulfid nach, welches bei langsamem Zufliessen einen schwarzbraunen Ring von Schwefelquecksilber erzeugt. Durch diese Reynoldsche Methode sind nach Gunning (l. c.) noch 0,01 mgr Aceton nachzuweisen; v. Jaksch[1]) sagt von ihr, dass auch diese Probe vieldeutig ist, dass auch Acetaldehyd Quecksilber ohne Reduktion löst, und Salkowski[2]) hat das bestätigt. Zoepffel (l. c.) gibt an, dass sich 1 mgr Aceton mit dieser Probe nachweisen lasse.

Nach Vitali[3]) wird ein ccm Harn ganz kurze Zeit mit etwas Schwefelkohlenstoff und einem Tropfen konzentrierter Kalilauge geschüttelt, dann ein Kriställchen von molybdänsaurem Ammon, zuletzt ein geringer Ueberschuss von verdünnter Schwefelsäure hinzugefügt. Bei Gegenwart von Aceton entsteht eine schöne karminrote Farbe, die beim Schütteln in den Schwefelkohlenstoff übergeht. Auch Alkohol gibt diese Reaktion. v. Jaksch[1]) gibt an, dass sie wegen ihrer Vieldeutigkeit nicht zu empfehlen sei.

Legals Reaktion

Die klinisch wohl am meisten verwertete Methode, Aceton nachzuweisen, ist die von Legal[4]) und le Nobel[5]) gleichzeitig gefundene, mit frisch bereiteter alkalischer Nitroprussidnatriumlösung. Beide Autoren gingen von der Weylschen Kreatininreaktion aus, sie fanden, dass die bei derselben auftretende rubinrote Farbe nach Zusatz von Eisessig in eine schön karmin- oder purpurrote, dann in eine violette überging. Erst nachdem diese violett gefärbte Flüssigkeit gekocht oder während einiger Zeit gestanden hatte, machte sie einer grünblauen Farbe Platz. Die Reaktion ist nach le Nobel so empfindlich, dass noch 0,25 mgr Aceton nachgewiesen werden, bei geringeren Quantitäten erscheint die sonst zuerst auftretende rubinrote Farbe nicht, sondern eine gelbe. Diese gelbe Mischung wird dann durch Säuren ganz deutlich violett. Die gelbe Farbe geht bei der Weylschen Reaktion auf Kreatinin sofort aus der rubinroten hervor, bei

---

[1]) Ueber Acetonurie u. Diaceturie. Berlin 1885.
[2]) Pflüg. Arch. Bd. 56. 1894.
[3]) Fres. Zeitschr. 27. 407.
[4]) Breslauer ärztl. Zeitschr. 1883.
[5]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 18. 1884.

reinem Aceton verwandelt sich dagegen die rubinrote Färbung erst nach einigen Augenblicken in eine strohgelbe. Le Nobel macht die mit Nitroprussidnatrium versetzte Harnprobe mit konzentrierter Natronlauge alkalisch, da so die Reaktion viel intensiver ausfällt, das Farbenspiel wird weder durch Alkohol noch durch erhöhte Temperatur gestört. Legal hebt hervor, dass sich Aceton und die acetessigsauren Salze ganz gleich verhalten, und dass das Reagens nicht zu lange dem diffusen Tageslicht ausgesetzt sein soll. v. Jaksch konnte mit der Legalschen Probe 0,8 mgr Aceton nachweisen, nach ihm gibt das Parakresol des normalen Harns mit Nitroprussidnatrium Reaktionen, die zur Verwechslung mit Aceton führen können. Eine wässerige Lösung von Parakresol mit Nitroprussidnatrium und Kalilauge versetzt, wird rotgelb und auf Essigsäurezusatz hellrosa. Vom Aldehyd wird nach Salkowski (l. c.) die Legalsche Reaktion auch gegeben, nach Raymond van Melckebete[1]) auch vom Alkohol. Ist die Legalsche Reaktion im nativen Harn negativ, so kann man sie im Destillat anstellen.

Modifikationen der Legalschen Reaktion

Studer[2]) hat sich mit der Legalschen Reaktion beschäftigt; er gibt an, dass sie bei 0,1 oder mehr Prozenten brauchbar sei, bei geringeren Mengen oft im Stiche lasse; er hat sie daher modifiziert und verfährt folgendermassen: Es werden 50 ccm Harn mit 15 ccm verdünnter H_2SO_4 versetzt, davon 3 ccm abdestilliert und in einem über das Abflussrohr des Siedekölbchens gesteckten und mit Wasser gekühlten Reagensglas aufgefangen. Zum Destillat werden 6—10 Tropfen einer frisch bereiteten 10%igen Nitroprussidnatriumlösung und 1—2 Tropfen Natronlauge gesetzt. Bei Gegenwart von Aceton entsteht Purpurfarbe, sonst Gelb oder Orange. Wenn bei geringen Mengen die Reaktion nicht sicher positiv ausfällt, setzt man 6—8 Tropfen Eisessig zu, dann beweist eine weinrote Farbe die Anwesenheit von Aceton. Man soll, um nicht Irrtümern ausgesetzt zu sein, vorher auf H_2S und Acetessigsäure nachsehen. Ich habe diese Modifikation der Legalschen Reaktion häufiger in zweifelhaften Fällen verwandt, sie ist empfindlicher als die ursprüngliche Legalsche und die Gegenwart von Alkohol stört nicht.

Le Nobel[3]) setzt statt der Lauge Ammoniak zu, dann tritt

---

[1]) Chemikerzeitung 1899. Repert. 84.
[2]) Schweiz. Wochenschr. f. Pharm. 36. 1898.
[3]) Nederlansch Tydschrift voor Geneeskunde 1883.

die Reaktion langsamer ein, schützt aber nach Egeling[1]) vor Verwechslung mit Aldehyd. Zoepffel gibt die Empfindlichkeit dieser le Nobelschen Reaktion zu 0,25 mgr an, nach v. Jaksch liegt die untere Grenze näher an 0,8 als an 0,1 mgr. Weitere Modifikationen der Legalschen Reaktion sind die von Rimini[2]) und Simon[3]). Ersterer verwendet statt der Lauge Aethylendiamin oder Monomethylamin, letzterer Trimethylamin.

Nachteile der Legalschen Reaktion

Die Legalsche Reaktion ist von mir[4]) früher schon einer Kritik unterzogen worden, vor allem in Bezug auf den Essigsäurezusatz, denn über die Menge dieser gibt es keine genauen Angaben. Wenn ich bei Gegenwart von viel Kreatinin nach Zusatz von Nitroprussidnatrium und Lauge eine starke Rubinrotfärbung erziele und setze nun, wie Legal angibt, Essigsäure zu, so wird das Purpurrot oder das Violett nicht beobachtet werden können, weil die durch das Kreatinin bewirkte Färbung durch die Essigsäure noch nicht zum Verschwinden gebracht ist. Dann ist es mir bei Inanitionsharnen passiert, dass aus den reichlich vorhandenen kohlensauren Salzen durch den Zusatz von etwas mehr Essigsäure viel Kohlensäure frei wurde und dass die Rotfärbung sofort verschwand. Die Reaktion erschien also negativ, obwohl grosse Mengen Acetons nach der Messinger-Huppertschen Methode vorhanden waren. Diese Fehler lassen sich vermeiden, wenn man die Probe mit dem Destillat anstellt, aber die Einfachheit leidet besonders im klinischen Betriebe, wenn die Destillation erforderlich ist.

v. Jaksch[5]) gibt an, man solle nach dem Zusatz von Nitroprussidlösung 30%ige Natronlauge bis zur deutlich alkalischen Reaktion zusetzen und 2—3 Tropfen konzentrierte Essigsäure zufliessen lassen, die Menge der Lauge erscheint danach nicht präzis festgesetzt. Fügt man aber einmal viel Natronlauge und ein andermal weniger zu demselben Acetonurin, so kann bei Zusatz von der gleichen Menge Eisessig in ersterem Fall deutliche Reaktion eintreten, im zweiten nicht. v. Engel[6]) gibt an, dass die Legalsche Probe gute Resultate liefert, dass sie aber, wie es in der Natur der Sache liegt, Nachteile und Fehlerquellen besitzt, welche einer derartigen Methode im Vergleich zu exakt chemi-

---

[1]) Nederlansch Tydschrift voor Pharmacie 6. 1894.
[2]) Annal. die Farmacoter e. chim. 1898.
[3]) Cit. von Raymond van Melckebete (s. vor. Seite).
[4]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 38. 1899.
[5]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 8. 1884.
[6]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 20. 1892.

schen anhaften müssen. Schreiber macht mich darauf aufmerksam, dass, um die Legalsche Reaktion in stark ikterischen Harnen anstellen zu können, es ratsam sei, den Harn mit Blutkohle auszuschütteln oder ihn durch Zusatz von Bleiessig zu entfärben. Versuche zeigten uns, dass der Zusatz von Bleiessig der Reaktion nicht hinderlich ist.

Penzoldts Reaktion

Es war nach dem Gesagten kein ganz unberechtigter Wunsch, eine empfindliche einwandfreiere Farbenreaktion, die direkt mit dem Harn angestellt werden konnte, zu finden. Die Reaktion Penzoldts [1]) kommt für diese Bestrebungen zunächst in Frage. Dieselbe soll folgendermassen angestellt werden. Man erhitzt einige Kristalle von Orthonitrobenzaldehyd mit wenig Wasser zum Kochen bis zur Lösung, kühlt dann ab, wobei sich der Aldehyd als weissliche Trübung abscheidet, fügt die zu untersuchende Flüssigkeit hinzu und macht deutlich alkalisch mit Natronlauge. Bei Anwesenheit von Aceton tritt Gelb- und Grünfärbung und schliesslich die Abscheidung von Indigo im Verlauf von 10 Minuten ein. Sind nur Spuren von Aceton vorhanden, so kann man aus der gelblich gefärbten Flüssigkeit nach längerer Zeit durch Ausschütteln mit Chloroform noch eine deutliche Indigofärbung des Chloroforms erzielen. Penzoldt konnte noch in einer Verdünnung von 1 Teil Aceton in 1000 Teilen Harn deutliche Blaufärbung erzielen. Aldehyd gibt die Reaktion in geringerem Grade, Alkohol und Milchsäure nicht, der reine Acetessigester gibt die Indigoreaktion nicht, ebensowenig der Acetaldehyd. Penzoldt zieht diese von Baeyer und Drewsen [2]) zuerst angegebene Reaktion der von Lieben wegen ihrer grösseren Eindeutigkeit vor. v. Jaksch findet die Probe schön und elegant, aber man kann, wie er fand, mit ihr höchstens 1,6 mgr Aceton nachweisen. Sie hat daher wenig Anhänger gefunden.

Reaktion von Béla v. Bittó

Eine in neuerer Zeit angegebene Reaktion könnte unseren Wünschen eher entsprechen, es ist die von Béla v. Bittó [3]) mit alkalischer Meta-Dinitrobenzollösung. Die Aceton haltende Flüssigkeit wird damit violettrot und nach Zusatz einer organischen Säure oder Metaphosphorsäure kirschrot. Ist Aldehyd die Ursache der violettroten Farbe, so wird aus dem Violettrot ein Gelbrot. Huppert [4]) knüpft an diese Reaktion die Bemerkung: „Wenn das von Béla vorgeschlagene Dinitrobenzol empfindlich genug ist, so liesse sich dieses sehr wohl zur Erkennung von Aceton verwenden. Wie ich schon oben hervorhob,

[1]) Arch. f. klin. Med. 34. 1884.
[2]) Ber. d. deutsch-chem. Ges. XV. S. 2856. 1883.
[3]) Ann. d. Chemie 269. 1892.
[4]) Analyse des Harns. 1898.

können wir, weil Nitroprussidnatrium auch mit Kreatinin reagiert, die eigentliche Acetonprobe erst mit dem Zusatz der Essigsäure als beendet ansehen, und der Farbenumschlag nach Zusatz derselben kann bei grossen Kreatininmengen und kleinen Acetonquantitäten unerkennbar sein. Béla (l. c.) gibt nun an, dass Kreatinin mit den Nitroverbindungen, die Pikrinsäure ausgenommen, keine Reaktion liefert, und er bemerkt, dass dies Verhalten des Kreatinins vom physiologischen Standpunkt aus interessant sein dürfte, weil so, hauptsächlich wenn man das zu den Farbenreaktionen geeignetste m-Dinitrobenzol verwendet, schon geringe Mengen des Acetons im Harn direkt nachgewiesen werden könnten, ohne dass man, wie das bei Anwendung des Nitroprussidnatriums der Fall wäre, durch das Kreatinin gestört würde. Ich bin daher daran gegangen, die Bélasche Reaktion mit der Legalschen zu vergleichen, zumal Béla selbst angibt, dass das Metadinitrobenzol auch der Intensität nach dem Nitroprussidnatrium am nächsten steht. Béla ist bei Anstellung der Reaktion so vorgegangen, dass er einige Kristalle der bezüglichen Nitroverbindungen in der ketonhaltigen Flüssigkeit löste und nach der Lösung einige Tropfen einer Kalilauge vom spez. Gew. 1,14 zusetzte. Um den Uebergang des Violettroten ins Kirschrote herbeizuführen, setzte ich einige Tropfen konzentrierter Essigsäure zu. Ich war etwas erstaunt zu dem Resultat zu kommen, dass ich es mit einer der unempfindlichsten Proben zu tun hatte, dass die zarten Farben im Urin garnicht zum Vorschein kamen, dass der Uebergang des Violettroten ins Kirschrote auch bei starken wässrigen Acetonlösungen schwer zu erkennen ist, dass, weil das m-Dinitrobenzol in Wasser ziemlich schwer löslich ist, die Probe an Einfachheit weit hinter der Legalschen zurücksteht. Ich habe verschiedene Modifikationen versucht aber immer mit gleichem Resultat, die Bélasche Probe ist zu unempfindlich.

Nach diesen Befunden und nach dem, was über die anderen Acetonreaktionen gleich zu bemerken ist, werden wir wohl, auch wenn Kleinigkeiten an der Reaktion Legals auszusetzen sind, am besten bei ihr bleiben, die mit einer relativ grossen Empfindlichkeit genügende Einfachheit verbindet. Wir sind durch sie der Verwechslung mit Acetessigsäure und Aldehyd ausgesetzt, ersterer Gegenwart deckt uns die Arnoldsche Probe auf, die Gegenwart von Aldehyden wird praktisch als störend nicht oft in Frage kommen. Egeling[1]) gibt an, dass die Legalsche Reaktion in der Modifikation le Nobels,

[1]) Chem. Zentralbl. 2, 1894.

nämlich bei Verwendung von Ammoniak oder kohlensaurem Ammon, mit Aldehyden nicht positiv ist, sie tritt dann aber langsamer ein.

Wir gehen jetzt zu einigen Reaktionen auf Aceton über, die bisher wenig Eingang in die Untersuchungsmethodik gefunden haben; zum Teil wegen ihrer Unempfindlichkeit und zum Teil wegen der Umständlichkeit des Verfahrens mit Ausnahme vielleicht der Denigèsschen.

Malerbas Reaktion

Nach Malerba[1]) entsteht bei Zusatz des Chlorhydrats des Dimethylparaphenylendiamins oder das Paraamido Dimethylanilins in wässriger 1—2%iger Lösung (5—10 Tropfen) zu acetonhaltigen Flüssigkeiten allmählich eine nach einigen Stunden immer dunkler werdende Rotfärbung, die innerhalb einiger Tage schön blutrot wird. Die blutrote Flüssigkeit zeigt im Spektrum 2 Absorptionsstreifen zwischen D und E ähnlich dem Oxyhaemoglobin. Alkali zerstört die Rotfärbung, konzentrierte Mineralsäuren führen sie ins Violett über. Malerba meint, dass sich auf das spektroskopische Verhalten eine quantitative Bestimmungsmethode gründen lasse, die schneller zum Ziele führe als die gebräuchlichen Methoden. Die Reaktion ist aber nicht sehr sensibel, denn 1—2% Aceton sind zu ihrer Hervorbringung nötig; solche Mengen aber kommen im Urin kaum vor.

Reaktion mit Phenylhydrazin

Eine Probe auf die man bei der Harnuntersuchung verzichten muss, die aber bei reinen Acetonlösungen Nutzen bringen kann, beruht auf der Bildung von Verbindungen mit Phenylhydrazin respekive dessen Substituten. Aus Aceton und Phenylhydrazin entstehen bei 16° schmelzende Nadeln; die Verbindung ist gegen Wasser und Alkalien beständig, zersetzt sich aber beim Erwärmen mit verdünnten Säuren, reduziert Fehlingsche Lösung nicht (Reisenegger[2]), Schmidt[3]). Mit Nitrophenylhydrazin entstehen goldgelb glänzende Nadeln mit dem Schmelzpunkt 148°; diese Verbindung wird mit alkoholischer Kalilauge rot bis violett. (Bamberger und Sternitzki[4]).

Denigèssche Reaktion

Eine Vertrauen erweckende Methode hat Denigès[5]) angegeben, und sie auch schon zur quantitativen Bestimmung benutzt. Oppenheimer[6]) hat das Prinzip dieser Reaktion beibehalten, aber einige Kautelen berücksichtigt. Nach ihm stellt man die Denigèssche Probe so an: Man löst 50 g gelbes HgO in 200 ccm konzentrierter Schwefel-

---

[1]) Jahresber. f. Tierchem. 1894.
[2]) Ber. d. chem. Ges. 16. 1883.
[3]) Ann. d. Chem. 252. 18.
[4]) Ber. d. chem. Ges. Bd. 26, 1893.
[5]) Compt. rend. 126, 1868; 127, 963.
[6]) Berl. klin. Woch. 1899.

säure und 1 l Wasser; filtriert nach 24 Stunden. Zu 3 ccm des zu prüfenden Harns setzt man tropfenweise dies Reagens zu. Bei Eiweiss entsteht sofort Trübung, bei normalen Harnen erst nach Zusatz einer gewissen Quantität des Reagens. Nach 2—3 Minuten filtriert man durch dickes Papier, setzt noch 2 ccm des Reagens und 3—4 ccm 30 %iger H_2SO_4 zu und erhitzt 1—2 Minuten über der Flamme. Tritt nach 2—3 Minuten ein dicker weisslicher Niederschlag auf, so ist reichlich Aceton vorhanden, bei geringen Mengen wird die Trübung erst nach 3—4 Minuten bemerkbar. Die Empfindlichkeit reicht an die der Liebenschen Reaktion, sie ist bei 1 : 20000 noch ganz stark, bei 1 : 60000 noch deutlich. Was für fast alle Reaktionen auf Aceton gilt, bestätigt sich auch hier, Acetessigsäure gibt sie ebenfalls. Michaelis[1]) empfiehlt die Denigèssche Reaktion, während Blumenthal[2]) glaubt, dass sie auch von Aldehyden gegeben wird. Die Probe ist auch für die Untersuchungen von Blut auf Aceton verwertbar, nur muss man dabei das zehnfache Volumen des Reagens verwenden. Oppenheimer hat auf diese Reaktion ebenfalls ein quantitatives Verfahren gebaut, bei dem er folgendermassen verfährt. Man überzeugt sich zunächst durch qualitative Probe, ob viel oder wenig Aceton vorhanden ist, nimmt bei viel Aceton 5, bei wenig 25 ccm Harn, fällt mit dem Reagens, filtriert, säuert wie oben angegeben an und setzt bei kleinen Mengen ca. 25, bei grösseren ca. 30 ccm des Reagens und 25—30 ccm Wasser zu, bringt das Ganze in eine starkwandige Medizinflasche, verkorkt und verschnürt sie fest und erhitzt $^1/_2$ Stunde im siedenden Wasserbad. Dann sammelt man den Niederschlag auf gewogenem Filter, das im Wägegläschen oder besser in einem bei 110° getrockneten Goochtiegel auf Asbest an der Pumpe getrocknet ist, wäscht sehr gründlich mit kaltem Wasser aus, bis das Wasser nicht mehr sauer reagiert, dann mit Alkohol und Aether und trocknet bei 105—115° zur Konstanz. Die gefundene Menge des Niederschlags, eines in seiner Zusammensetzung noch nicht aufgeklärten Körpers, wird mit 0,55 multipliziert, um die Acetonmenge zu erhalten. Man findet, wie Oppenheimer (l. c.) angibt, stets etwas zu viel.

Reaktion Stocks

Den Vorzug mit Alkohol, Aldehyd, Milchsäure nicht zu reagieren hat die durch Blumenthal und Neuberg[3]) empfohlene Probe mit Hydroxylamin von Stock[4]). Man setzt zu 10 ccm des Harns einen

[1]) Deutsch. med. Woch. 1901. V. B. 1.
[2]) Deutsch. med. Woch. 1901. V. B. 1.
[3]) Deutsche med. Woch. 1901.
[4]) Diss. Berlin 1899.

Tropfen 10 %iger Hydroxylaminlösung, einen Tropfen 5 %iger Natronlauge, einen grösseren Tropfen Pyridin. Dann überschichtet man mit ca. 1 ccm Aether, setzt unter Umschütteln bis zur Gelbfärbung des Aethers Bromwasser und dann Wasserstoffsuperoxyd hinzu. Die gelbe Farbe geht bei Gegenwart von Aceton in Blau über. Auch Acetessigsäure gibt diese Reaktion, ihre Empfindlichkeit soll für wässerige Lösungen sein 1:5000. v. Jaksch[1]) bemerkt, dass nach Zicklers Untersuchungen die Probe von Stock für die Klinik nicht sonderlich verwertbar ist, weil sie sehr umständlich und nicht so empfindlich ist wie die Legals. Sie ist nach Zickler[2]) für den nativen Harn unbrauchbar und höchstens für das Destillat verwendbar. Fröhner[3]), der die Stocksche Methode empfiehlt, hat sie folgendermassen modifiziert. Von 500 ccm mit Essigsäure angesäuerten Harns werden 5 ccm destilliert, in diesen ein Kristall von Hydroxylaminhydrochlorid gelöst und mit wenig Aether ausgeschüttelt. 0,001 g Aceton in wässeriger Lösung dem die Reaktion nicht gebenden Harn zugesetzt, soll mit dieser Probe noch erkennbar sein durch die schwach blaue Farbe des Aethers. Nach Blumenthals[4]) späteren Angaben stellt man die Probe so an, dass man 100 ccm Harn ohne jeden Zusatz abdestilliert, bis das Destillat 25 ccm beträgt. Zu 10 ccm des Destillats werden einige Tropfen 10 %iger Hydroxylaminchlorhydratlösung gesetzt, dann einige ccm 10 %iger Chlorkalklösung. Schüttelt man mit 1 ccm Chloroform oder Aether, so entsteht bei Acetonanwesenheit Grün- oder Blaufärbung. Stolz[5]) gibt an, dass er die Probe habe fallen lassen, weil er nach Zusatz von Aceton zu destilliertem Harn oder Wasser eine Blaufärbung der Aetherschicht nie gesehen hat.

Reaktion von Gillet und Hains

Eine ebenfalls neue Reaktion von Gillet und Hains[6]) mit Nesslerschem Reagens, wohl auf der Gegenwart des Quecksilbers beruhend und daher der Denigèsschen vergleichbar, kommt für den Harn bei seinem Gehalt an Ammoniak und der Empfindlichkeit des Kaliumquecksilberjodids für dasselbe wohl kaum in Betracht.

Schluss

Handelt es sich bei grösseren Mengen fast reinen Acetons um den exakten Nachweis, so wird man den Siedepunkt des Destillats

---

[1]) Klinische Diagnostik, Berlin-Wien 1901.
[2]) Prager med. Woch. 1902.
[3]) D. med. Woch. 1901.
[4]) Pathol. des Harns am Krankenbett. Berl. 1902.
[5]) Arch. f. Gynäkol. Bd. 65. 1902.
[6]) Bull de l'assoc. belge des chim. 1899.

bestimmen und sich die kristallinischen Verbindungen mit Nitrophenylhydrazin (goldgelb glänzende bei 148° schmelzende Nadeln), dann mit Natriumbisulfit (Cholesterin ähnliche, in Wasser leicht, in Alkohol schwerer lösliche Blättchen) herstellen. Will man den Nachweis des Acetons so exakt wie möglich gestalten, so stellt man mehrere Reaktionen nebeneinander an, am besten die nach Lieben, resp. eine Modifikation derselben z. B. von Gunning, Denigès und Legal.

c) Quantitative Bestimmung.

Soweit wir sie nicht schon im Kapitel „Reaktionen" besprochen haben, wie die von Denigès, Oppenheimer und Malerba, bringen wir hier eine kurze Uebersicht über die in den letzten Jahren zu einer stattlichen Anzahl angewachsenen Methoden der Acetonbestimmung.

Methode von Messinger-Huppert

Trotz vieler anderer Vorschläge und trotz mancher Mängel hat sich wegen ihrer grossen Empfindlichkeit die auf der Liebenschen Reaktion basierende titrimetrische Methode von Vincent und Delachanal[1]) am meisten eingebürgert. Sie ist von Messinger[2]) bei der Bestimmung von Aceton im Methylalkohol geprüft und von Huppert[3]) zu einer bequemen modifiziert. Doch bestehen noch andere Modifikationen des Messingerschen Verfahrens, so die von Messinger und Jolles, mit der Zoepffel[4]) 96% des Acetons wiederfand. Weitere Modifikationen des Messingerschen Verfahrens sind die von Robinau und Rollin[5]), von Squibb[6]), von Kebler[7]). Von den meisten der Autoren, die auf dem Gebiet der Acetonkörper in neuester Zeit gearbeitet haben, ist das Messinger-Huppertsche Verfahren geübt, und ich selbst habe mich von meiner Methode[8]) wieder der Messinger-Huppertschen zugewandt, da letztere einfacher ist und meine Bestimmungsart (Lösen des gebildeten Jodoforms in Aether, Verjagen des Aethers, Wägen des Jodoforms) sehr sorgfältiges gleichmässiges Arbeiten erfordert und stets etwas zu hohe Werte liefert, weil der Aether nicht alkoholfrei ist. Dieser Fehler ist ein konstanter und Hagenberg und ich[9]) haben den Vorwurf der Ungenauigkeit, welchen

[1]) Bull. de la Soc. chim. 3. 1890.
[2]) Ber. d. chem. Ges. 21. 1888.
[3]) Anal. des Harns. 1898.
[4]) Pharm. Zeit. f. Russland 34.
[5]) Chem. Zentralbl. 1893, I. 961.
[6]) Chem. Zentralbl. 1897, I. 311.
[7]) Chem. Zentralbl. 1897, I. 1077.
[8]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 38. 1899.
[9]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 42. 1901.

Schwarz[1]) meiner Methode gemacht hat, zurückgewiesen. Aus den angeführten Gründen indes sind wir zur Messinger-Huppertschen Methode übergegangen, zumal als wir viele Bestimmungen nebeneinander machten. Aber auch das letztere Verfahren erfordert viel Uebung und gleichmässiges Arbeiten bei der Titration; es ist ratsam häufiger den Titer der Lösungen nachzuprüfen, immer zur selben Zeit den Stärkezusatz vorzunehmen, gleichmässig zu schütteln, und Kontrollbestimmungen auszuführen. Nach dem Zusatz der Salzsäure beginnt man sofort mit dem Zulaufenlassen der Natriumthiosulfatlösung, man lasse, nachdem die Stärke zugesetzt ist, nicht länger stehen, da auch dadurch die blaue Farbe der Jodstärke verschwinden kann, die Jodlösung darf in der Bürette nicht länger verweilen.

Betreffs des anfänglichen Abdestillierens des Acetons aus dem Harn haben Salkowski und Tanigutti[2]) bemerkenswerte Angaben gemacht, man darf nicht zu viel Schwefelsäure zusetzen, nicht zu weit destillieren, sonst soll im Destillat Aldehyd auftreten. Versuche mit wechselnden Mengen Schwefelsäure zeigten ihnen, dass die Jodoformausbeute aus dem Destillat bei weiterem Zusatz von 10 ccm Schwefelsäure erhöht wird, doch war die Menge bei verschiedenen Harnen verschieden. Ob die so erhöhte Jodoformbildung wirklich dabei durch mehr Aceton veranlasst wurde, bleibt zweifelhaft. Dass man nach der gewöhnlichen Destillation durch Zusatz oxydierender Substanzen aus dem Harn noch jodoformbildende Körper darstellen kann, geht aus den Mitteilungen Cottons[3]) hervor, der nach der Destillation den Rückstand mit Wasserstoffsuperoxyd behandelte und von neuem reichliche Acetonmengen erhielt. Cotton nimmt an, dass der normale Harn noch acetonhaltige Produkte enthält, die unter gleichen Bedingungen Jodoform liefern, wie das Aceton. Diese bilden sich reichlich in gleicher Zeit wie das Aceton unter der Einwirkung des H_2O_2 und zwar auf Kosten der unvollkommen verbrannten organischen Substanzen. Die Schwefelsäure hat daher wohl ebenso wie das Wasserstoffsuperoxyd, nachdem der Harn vom fertig gebildeten Aceton befreit war, Substanzen oxydiert, oder in anderer Weise verändert, sodass deren Ueberführung in Jodoform möglich war; es ist demnach eine grössere Säuremenge bei der Destillation zu vermeiden.

Was die Ausdehnung der Destillation anbetrifft, so hat Geel-

---

[1]) Verhdl. d. 18. Kongr. f. inn. Med. 1900.
[2]) Zeitschr. f. physiol. Chemie. 14.
[3]) Chem. Zentralbl. 1899. II. 722.

muyden im Gegensatz zu Salkowski[1]) fast vollständig bis zur Trockene destilliert. Ich möchte das nicht befürworten, glaube, dass durch ein zu weit getriebenes Eindampfen auch Körper übergehen, die nicht Aceton sind, aber mit der unterjodigen Säure Jodoform liefern. Geelmuyden rät die Vorlage in Eis zu kühlen; die Resultate sollen am genauesten ausfallen, wenn zu der abgekühlten Acetonlösung eine erwärmte Portion Kalilauge und gleich darauf Jodlösung zugesetzt wird.

Ein Verlust ist nach dem Messinger-Huppertschen Verfahren unvermeidlich, er betrug im Mittel ohne Eiskühlung 8,3 %, mit solcher 6,75 % der zugesetzten Acetonmenge. Auch Schwarz[2]) hat unabhängig von der absoluten Menge 96—97 % in Harnen, denen titrierte Acetonmengen zugesetzt waren, wiedergefunden; er dampft beim Destillieren den Urin fast bis zur Trockne ein und schüttelt nach Zusatz von Natronlauge und Jodlösung kräftig mehrere Minuten. Auch Hirschfeld[3]) fand stets befriedigende Resultate, er betont ebenfalls, dass grade diese Methode eine gewisse Uebung verlangt, damit die Titration rasch ausgeführt wird. Eiweisshaltige und konzentrierte Harne schäumen oft beim Destillieren stark, sodass längere Zeit Destillation mit kleiner Flamme nötig ist.

Leider bestimmen wir natürlich nach der Messinger-Huppertschen Methode neben dem Aceton auch die Acetessigsäure als Aceton, denn diese zerfällt bekanntlich ausserordentlich leicht in Aceton und Kohlensäure; wir kommen im Kapitel „Acetessigsäure" auf Versuche beide getrennt in Jodoform überzuführen und so ihre Mengen festzustellen. Es sei gestattet, die von mir befolgte Methode möglichst genau zu beschreiben, sie ist im wesentlichen die von Huppert angegebene. 200 ccm Harns werden zunächst zum Verhüten des Schäumens und zur möglichsten Bindung des Ammoniaks mit 4 ccm 50 %iger Essigsäure versetzt, die stark saure Flüssigkeit bis etwa auf $^1/_{10}$ abdestilliert und in einer mit Eis gekühlten Vorlage, einem Erlenmeyerschen Kolben, aufgefangen. Die Vorlage besitzt einen doppelt durchbohrten Kork. Durch das eine Loch reicht ein gebogenes Glasrohr bis fast auf den Boden des als Vorlage dienenden Destillationskolbens, hier in 20—30 ccm Wasser eintauchend und führt nach dem Kühler, durch das andere Bohrloch wird ein mit Wasser gefüllter Kugelapparat gesteckt, der nicht in die Flüssigkeit taucht. Sind $^9/_{10}$ des Harns abdestilliert, so werden zu der Flüssigkeit in der Vorlage 4 ccm 25 %iger Schwefelsäure

[1]) Zeitschr. f. analyt. Chemie. Bd. 35.
[2]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 40. 1898.
[3]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 28. 1895.

gesetzt, damit nun alles Ammoniak zurückgehalten wird, und der Inhalt des Kugelapparats. Als Vorlage dient jetzt eine Flasche mit eingeschliffenem Glasstöpsel, durch Gummikork mit 2 Bohrungen verschlossen, welche genau so armiert werden wie die Vorlage bei der ersten Destillation. Die Stöpselflasche fasst 300 ccm und enthält wieder 20 bis 30 ccm Wasser, die Kugeln werden von neuem mit Wasser gefüllt und es wird destilliert aus dem Erlenmeyerschen-Kolben, der bei der ersten Destillation als Vorlage diente. Sofort, nachdem wieder $^9/_{10}$ in die Stöpselflasche überdestilliert sind, wird der Inhalt des Kugelapparats hinzugefügt, die Menge des Destillats gemessen und zu einem Teil desselben, den man in eine andere Stöpselflasche giesst, im Ueberschuss $^1/_{10}$ Normaljodlösung (12,685 g in 1 l) aus einer Glashahnburette zugesetzt, $^1/_4$ Minute geschüttelt, dann konzentrierte nitritfreie Natronlauge zugegossen und 1 Minute geschüttelt. Nun lässt man 5 Minuten lang stehen, spritzt den Stöpsel mit etwas Wasser ab, setzt so viel konzentrierte Salzssäure zu, bis die beim Zusatz der Natronlauge verschwundene Braunfärbung wieder auftritt, und lässt $^1/_{10}$ Normalthiosulfatlösung (24,8 g auf 1 l) zufliessen, bis die gelbe Farbe noch eben erkennbar ist. Darauf fügt man einige ccm Stärkelösung zu, die Flüssigkeit erscheint danach grün, dann beim weiteren Zutropfen des Thiosulfats blau, hellblau, und wenn sie farblos ist, liest man ab. Ist die Flüssigkeit farblos, so hat man so viel Thiosulfat zugesetzt als dem nicht durch Aceton zu Jodoform gewordenen, durch die Salzsäure freigemachten Jod entspricht; zieht man also die verbrauchten ccm Thiosulfatlösung von den zugesetzten ccm Jodlösung ab, so weiss man wieviel ccm Jodlösung durch das Aceton in Jodoform übergeführt sind; von dieser entspricht 1 ccm 0,967 mg Aceton.

Betreffs des Indikators, der Stärkelösung, findet man kaum eine Angabe, ich verfuhr daher im Anfang so, dass ich eine tüchtige Portion Kartoffelstärke mit verhältnismässig wenig Wasser übergoss und nach dem Umrühren einen starken Schuss zu der gelb gewordenen Flüssigkeit in der Stöpselflasche zusetzte. Bald jedoch musste ich mich von folgendem überzeugen. Von einer Natriumhyposulfitlösung, die mit einer schwachen Stärkelösung eingestellt war, brauchte ich für 5 ccm Jodlösung genau 5 ccm, gleichgültig, ob ich die Stärkelösung am Anfang der Titration oder nach dem Eintreten der gelben Farbe zusetzte. Benutzte ich nun meine konzentrierte Stärkeaufschwemmung, es handelte sich um frische Kartoffel- und Weizenstärke, so gebrauchte ich bei wiederholten Titrierungen 6,2, wenn ich dieselbe nach Eintritt der gelben Farbe hinzusetzte, aber zwischen 15 und 20 ccm, wenn der Zusatz gleich nach dem der Salzsäure stattfand. Es beweist das

also, dass bei grossem Stärkezusatz das Jod, durch die Salzsäure frei geworden, so von derselben in Beschlag genommen werden kann, dass die Rücktitrierung mit Natriumhyposulfit grössere Mengen erfordert als bei schwacher Stärkelösung. Ich empfehle daher in der Bereitung der Stärkelösung Mohr[1]) zu folgen. Die Stärke wird mit etwas kaltem Wasser verteilt und dann mit etwa ihrem hundertfachen Gewicht kochenden Wassers übergossen und umgerührt. Man lässt sie in hohen Cylindern absetzen und kann sie dann, wenn sie klar ist, ohne weiteres, sonst aber nach einer vorherigen Filtration gebrauchen. Die filtrierte Lösung zeigt die Farbenveränderungen viel schöner als die mit grösseren Stärkepartikeln, man braucht von ihr nur ein paar Tropfen, der Farbenumschlag ist ein sehr exakter.

Neneckis Methode

Eine verhältnismässig wenig genaue und umständliche Methode, welche sich ebenfalls auf die Ueberführung in Jodoform gründet, ist die von Nencki[2]). Es werden 0,25 g Aceton in 1 l Wasser gelöst und davon ein Teil in eine Bürette gefüllt. In ein 5—6 cm breites Glas werden nun 2 ccm einer 0,1 %igen Jodjodkaliumlösung und 3 ccm Natronlauge gebracht und von der Acetonlösung in der Bürette lässt man so lange zulaufen, bis einige unter dem Glase auf einem weissen Bogen gezogene 2 mm breite Striche für das von oben sehende Auge nicht mehr erkennbar sind. Nehmen wir an, dazu seien 15 ccm notwendig gewesen, welche ja 0,00375 g Aceton enthalten. Jetzt versetzt man den zu prüfenden Harn mit 3 ccm Salzsäure, destilliert einen Teil ab und füllt mit Wasser auf 100 auf. Diese Flüssigkeit tut man ebenfalls in eine Bürette und lässt in dasselbe Glas mit Jodjodkaliumlösung und Natronlauge wie vorher so viel des verdünnten Harndestillats laufen, bis wieder die Striche verschwunden sind. In der zugesetzten Menge des Destillats waren dann ebenfalls 0,00375 g Aceton. Enthält ein Harn mehr als 0,1 g Aceton, so ist soweit zu verdünnen, dass die gebrauchte Harnmenge sich zwischen 10 und 15 ccm befindet.

Verfahren von Dmochowski

Um zu vermeiden, dass neben dem Aceton noch andere Körper, Alkohole, Aldehyde und Verbindungen von CH_3 mit einer leicht oxydierbaren Gruppe, im diabetischen Harn vorkommend, mit bestimmt werden, bringt Dmochowski[3]) in ein Gefäss eine bestimmte Menge von Jodjodkaliumlösung, dann Ammoniak, Salpetersäure und Harndestillat. Wenn sich nach einigen Minuten Jodoform gebildet hat, filtriert man und bestimmt im Destillat die Menge des nicht durch Aceton ver-

[1]) Lehrb. d. chem. analyt. Titriermethode. Braunschweig 1862 § 94.
[2]) Gazeta lekarska 1888. N. 29.
[3]) Schmidts Jahrb. 230. 1891.

änderten Jods, durch Subtraktion dieser Menge von der zugesetzten bekommt man die mit Aceton zu Jodoform gewordene. Ein Teil Aceton bindet drei Teile Jod, so ergibt sich die Berechnung. Die Methode ist in Anlehnung an die Gunningsche (s. ob.) Reaktion auf Aceton entstanden. In normalen Harnen wurde von Dmochowski nach seiner Methode kein Aceton gefunden.

Bestimmung nach Supino und Argenson

Eine weitere Methode, die sich auf Umwandlung des unterjodigsauren Natrons durch Aceton in Jodoform gründet, ist die von Supino[1]) und Argenson[2]) angegebene. Während Zoepffel[3]) von ihr sagt, dass von den quantitativen Bestimmungen das Verfahren nach Messinger eventuell das nach Supino die besten Resultate gibt, hält Huppert dasselbe für unbrauchbar, weil nach den von Argenson mitgeteilten Belägen sehr beträchtliche Verluste stattfinden. Das Verfahren gestaltet sich so, dass nach der Destillation Jod und Kalilauge zugesetzt werden. Das auf dem Filter gesammelte Jodoform wird einige Minuten durch Kochen mit alkoholischer Kalilauge zersetzt und das entstandene Jodkali wird mit $^1/_{10}$ Silbernitratlösung titriert. Aus einer Tabelle entnimmt man die Menge Aceton im Liter Harn nach der Anzahl der verbrauchten ccm Silberlösung.

Methode von Jolles

Jolles[4]) nimmt an, dass die Messingersche Methode, da sie auch in normalen Harnen geringe Mengen von Jodoform liefernden Substanzen aufdecke, da, wo es sich um den Nachweis ganz geringer Acetonmengen handele, nicht verwendbar sei. Eine annähernd quantitative, zuverlässige Methode fand Jolles in der Acetonphenylhydrazinprobe; das zuerst von Strache[5]) verwandte Prinzip ist folgendes: Salzsaures Phenylhydrazin reduziert Fehlingsche Lösung unter Entwicklung von N, Aldehyde und Acetone aber bilden mit Phenylhydrazin Hydrazone, welche auf Fehling nicht wirken, keinen N entwickeln. Ist also ein Keton im Harn vorhanden, so werde ich nach Zusatz von Phenylhydrazin und Fehlingscher Lösung weniger N finden, da ein Teil des Phenylhydrazins an Aceton gebunden ist und keinen N liefert. Für je ein Molekül Keton N werden aus Phenylhydrazin durch Fehlingsche Lösung 2 Atome N weniger entwickelt. Es lässt sich also die Menge des Acetons bestimmen, wenn man vorher den N-gehalt des salzsauren Phenylhydrazins kennt, der bei den an-

[1]) Ztschr. f. anal. Chem. 32.
[2]) Chem. Zntrlbl. 1896. 2. 811.
[3]) In.-Diss. Dorpat. 1893.
[4]) Wien. med. Woch. Bd. 42. 1892.
[5]) Monatsh. f. Chem. 12. 1891.

gewandten Präparaten mit dem theoretisch berechneten nicht genau stimmte. Natürlich muss wegen anderer mit Phenylhydrazin und Fehling reagierender Stoffe im Harn destilliert werden und zwar in ein mit Phenylhydrazinlösung gefülltes U-Rohr. Die Lösung wird auf 100 ccm gebracht und 50 ccm davon werden unter Durchleitung von Wasserdampf mit Fehlingscher Lösung gekocht, der entweichende N wird in einem Messrohr aufgefangen. Diese Methode ergab für Jolles bei verschiedenen Bestimmungen immer annähernd genaue Resultate. Nach Strache[1]) bekommt man mit reinen Acetonlösungen Fehler von 20—32%.

Verfahren von Parlato

Vaporimetrisch hat Parlato[2]) das Aceton bestimmt, er ersetzte an Geisslers Vaporimeter die Skala durch eine verschiebbare, die empirisch in gleiche Abteilungen geteilt war. Der Nullpunkt wurde mit destilliertem Wasser festgesetzt und vor den Versuchen graduiert. Zur Graduierung der Skala wurden Acetonlösungen von bekanntem Gehalt gleich nach der Darstellung in das Vaporimeter gebracht, die Dampftension notiert. Die Tension geht bei verdünnten wässrigen Acetonlösungen dem Gehalt parallel. Nach Vorversuchen gab im Harn Gesunder nnd Kranker Aceton den Grund für eine Zunahme der Dampftension, welche grösser als die des Wasserdampfes war, ab. Die Bestimmung verläuft folgendermassen: zu 200 ccm Harn setzt man 1 ccm Phosphorsäure, destilliert im Rundkolben unter Kühlung und fängt das Destillat im graduierten Cylinder auf. Am Ende der Destillation wurde noch ein Luftstrom durch den Destillierkolben und die Vorlage mit doppelt durchbohrtem Kork gesogen. Es wurden 20—30 ccm Destillat aufgefangen, zur Entfernung der CO_2 mit etwas Calciumoxyd geschüttelt, dann in den Vaporimeterkolben filtriert. Die Werte waren etwas zu klein, aber nahezu richtig.

Bestimmung nach Willen

L. Willen[3]) hat aus der Dichte des Destillats die Acetonmenge festgestellt, er säuerte mit Schwefelsäure an, fing die ersten ccm auf und bestimmte genau deren Dichte. Aus folgender Tabelle lässt sich dann der Gehalt des Destillats an Aceton ablesen.

D 15°	% Gehalt im Destillat	D 15°	% im Destillat
0,9999	0,25	0,9976	2,0
0,9996	0,50	0,9969	2,5
0,9993	0,75	0,9961	3,0
0,9988	1,00	0,9949	4,0
0,9983	1,50	0,9936	5,0

[1]) Monatsh. f. Chem. 13. 1892.
[2]) Virch. Arch. 140. 1895.
[3]) Schweiz. Pharmak. Wochenschr. 34. 1892.

Es lässt sich mit dieser Methode gewiss eine annähernde Uebersicht gewinnen, doch dürfte sie auf grosse Genauigkeit wohl keinen Anspruch erheben.

Bestimmung nach Martz

Eng an die Messingersche Methode lehnt sich auch die von Martz[1]). Es werden folgende 5 Lösungen benutzt. Erste Lösung: 25 g Jod, 50 g Jodkali auf 1 l Wasser, zweite: $^1/_{10}$ Normal-Natriumthiosulfatlösung, dritte: Stärkelösung, 2 g Stärke auf 100 ccm Wasser, vierte: Schwefelsäure 1 : 10, fünfte: 80 g Na auf 1 l Wasser. Man destilliert 50 ccm Harn mit 1 ccm Phosphorsäure, bis 20 ccm übergegangen sind, 5 ccm des Destillats werden in einem $^1/_4$ l fassenden Kolben mit 30 ccm der Natronlauge und 25 ccm der Jodlösung 25 Minuten zusammen gelassen. Zu gleicher Zeit werden zwecks Titerstellung 5 ccm destilliertes Wasser mit den gleichen Mengen Natronlauge und Jodlösung versetzt und zu beiden Gemischen 30 ccm der Schwefelsäure gefügt. Wenn dabei die Jodfarbe verschwindet, so muss der Versuch mit der doppelten Menge Jodlösung wiederholt werden. Man titriert beide Flüssigkeiten mit $^1/_{10}$ Thiosulfatlösung und setzt kurz vor der Endreaktion 5 ccm der Stärkelösung hinzu. Die Differenz der beiden verbrauchten Thiosulfatmengen mit 0,001214 multipliziert ergibt die Acetonmenge.

Schlusssätze

Ueberblicken wir kurz die recht zahlreichen Methoden der quantitaven Bestimmung des Acetons im Harn, so drehen sich die meisten um die Eigenschaft des Acetons mit Jod und Alkalien Jodoform zu liefern. Die betreffenden Methoden variieren in der Sorgfalt, mit der diese Reaktion ebenfalls gebende Körper ausgeschlossen werden, nach der Art, wie das nicht verbrauchte Jod wieder bestimmt wird, und in einzelnen technischen Massnahmen. Die Methode Messinger-Huppert hat sich vielfach eingebürgert, sie scheint soweit als möglich der Mitbestimmung anderer Körper vorzubeugen und sie ist, wenn auch nicht ganz einfach, so doch handlich. Natürlich kann man die anderen Modifikationen des Messingerschen Verfahrens nicht einfach entwerten, sie werden ihre Geltung behalten. Während über die Unbrauchbarkeit z. B. der kalorimetrischen Bestimmungen von le Nobel und Malerba kein Wort zu verlieren war, scheinen mir über das Verfahren von Supino und Argenson die Akten noch nicht geschlossen (s. ob.) Wieder andere Methoden sind nicht so empfindlich, suchen uns aber den Skrupel zu nehmen, dass nicht alles Aceton ist, was wir bestimmen, so die von Dmochowski, Parlato und

[1]) Pharm. Zentralhalle 33. 1897.

Willen. Jolles bestimmt eventuell auch Aldehyde mit und von der Acetessigsäure befreit uns keine Methode, bei allen wird destilliert mit Ausnahme der Oppenheimers.

Bestimmung des Acetons in der Atemluft.

Wenn wir hier in eine gesonderte Besprechung der Methoden eintreten, welche zur Bestimmung des Acetons in der Atemluft dienen, so kann sich dieselbe natürlich nur auf die Vorrichtungen beziehen, welche dazu dienen, das Aceton aus der Atemluft aufzufangen, und auf die zur Absorption desselben verwandten Flüssigkeiten, denn betreffs der chemischen Methode scheint eine allgemeine Uebereinstimmung darin zu bestehen, dass die Ueberführung des Acetons in Jodoform die geeignetste ist. Nur Geelmuyden[1]) hat einen Teil des Acetons in CO_2 übergeführt und aus der Menge der CO_2 das Aceton berechnet.

Reale[2]) liess den Patienten in eine kleine in Kältemischung stehende Flasche mit doppelt durchbohrtem Kork und 2 durch diese Oeffnungen gehende Glasröhren atmen, welche mit Wasser gefüllt war. Das so im Wasser kondensierte Aceton wurde mit Aetzkali und wässrigem Jodjodkalium als Jodoform nachgewiesen. Reale glaubt dies Verfahren auch für quantitative Bestimmungen empfehlen zu können, doch fand er unter physiologischen Verhältnissen keinen Körper in der Atmungsluft, der die Liebensche Reaktion gab, während wir heute glauben (s. S. 53), dass auch normaler Weise Aceton in ziemlich erheblichen Mengen den Körper durch die Lungen verlassen kann. Es scheint daher die Annahme berechtigt, dass die Methode Reales mit Verlusten verbunden war, dass wahrscheinlich die Art des Auffangens an diesen die Schuld trägt.

Nebelthau[3]) bestimmte bei schwerer Inanition das Aceton in der Atemluft. Er liess zu diesem Zweck in eine mit Eis gekühlte Vorlage 20 Minuten lang ausatmen, in welcher Kalilauge und Jodjodkaliumlösung sich befanden. Das gebildete Jodoform wurde abfiltriert, über Schwefelsäure getrocknet und gewogen. Trotzdem, wie Nebelthau angibt, bei dieser Methode und bei der Hinfälligkeit der Patientin Verluste zu erwarten waren, wurden in 24 Stunden 3,66 g gefunden.

---

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 23. 1897.
[2]) Riforma medica VII. 1891.
[3]) Zentralbl. f. inn. Med. 1897.

Geelmuydens[1]) Apparat ist dem grossen Voit-Pettenkofers nachgebildet, das Versuchstier befindet sich in einem grossen Kasten, durch den mit der Wasserstrahlluftpumpe die Luft gesogen, von CO_2 befreit und in der Gasuhr gemessen wird. Durch ein von diesem Hauptrohr abgehendes Zweigrohr wird ebenfalls die Luft mit Saugpumpe gesogen, von der Abbiegungsstelle aus der Hauptleitung bis zur Saugpumpe befinden sich erstens ein Kalirohr zur Absorption der CO_2, dann ein Verbrennungsrohr mit glühendem Kupferoxyd, drittens eine Pettenkofersche Absorptionsröhre mit titriertem Barytwasser. Das Aceton in der Zweigleitung wird zu einem Teil in der Kalilauge absorbiert und hier nach Messinger bestimmt, zum andern Teil wird es in dem Verbrennungsrohr zu CO_2 und H_2O verbrannt, dieser Teil wird als CO_2 in der Barytröhre bestimmt und auf Aceton umgerechnet. Mehrere Rechnungen sind dann nötig, um die Gesamtmenge des Acetons festzustellen. Wenn sich auch mit diesem Apparat an Tieren Untersuchungen mehrere Tage hintereinander anstellen lassen, wenn auch Fehler ausgeschlossen erscheinen, so ist doch für Bestimmungen, die, ohne Anspruch auf absolute Exaktheit zu machen, nur Vergleichswerte im wesentlichen liefern sollen, das ganze Verfahren zu umständlich, kostspielig und beim Menschen schwer durchzuführen. Es hat sich denn auch Geelmuyden selbst in späteren Arbeiten auf die Urinuntersuchung beschränkt.

Voit[2]), der ebenfalls Bestimmungen des Acetons in der Atemluft nur an Tieren anstellte, benutzte den kleinen Pettenkofer-Voitschen Respirationsapparat, in dem sich das Tier 16 Tage befand. Der zu untersuchende Teil der durch den Apparat gesaugten Luft wurde möglichst gross gewählt, so dass 500 l zur Analyse benutzt werden konnten. Die Acetonmengen in der Gesamtluft zu bestimmen war unmöglich, da bei dem raschen Strom das Aceton von der vorgelegten Flüssigkeit nicht ganz absorbiert werden konnte. Der zur Analyse benutzte Teilstrom ging durch 4 mit je 250 ccm Wasser gefüllte Woulffsche Flaschen, welche in einem Eisschrank völlig von Eis umgeben standen. In allen Versuchen konnte nur in den ersten beiden Flaschen Aceton bestimmt werden, die beiden anderen blieben frei. Nach 24 Stunden wurden die 4 Flaschen ausgewechselt und in ihnen direkt das Aceton nach Messinger bestimmt. Es wurden Vorversuche mit im Respirationsapparat verdunstetem Aceton gemacht und die Resultate befriedigten durchaus; es wurden einmal 96 %, ein

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 23. 1897.

[2]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 66. 1899.

andermal 99 % wiedergefunden. Die Resultate, welche man bei den kleinen Mengen von Aceton in der Exspirationsluft erhält, erscheinen Voit noch immer brauchbar.

Schwarz[1]) bediente sich zu seinen Versuchen über die Oxydation des Acetons im Tierkörper, um die ausgeatmete Menge zu bestimmen, einer hermetisch verschliessbaren Glasglocke, durch welche die Luft vermittelst der Wasserstrahlluftpumpe gesogen wurde. Die eingesogene Luft strich durch eine Drechselsche Flasche mit destilliertem Wasser, die Exspirationsluft musste ein System solcher Flaschen durchstreichen, die Flaschen waren je nach der Menge des zu erwartenden Acetons mit destilliertem Wasser in wechselnden Quantitäten gefüllt und wurden während des Versuchs nach Bedarf frisch gefüllt. Auch in der Glocke selbst, die das Tier beherbergte, befand sich eine breite Wasserfläche und zwar in einer den Boden der Glocke einnehmenden Zinkblechschale mit durchlochtem Deckel. Versuche mit in die Glocke gebrachtem Aceton ergaben, dass bei genügenden vorgelegten Wassermengen — für 0,5 g Aceton 10 l — die Mengen nahezu quantitativ wiedergefunden wurden und zwar 98,08 %.

Von den bislang mitgeteilten Bestimmungsmethoden für das Aceton in der Atemluft ist ein Teil nicht exakt genug, die exakten aber eignen sich nicht recht für die Bestimmuug beim Menschen. Es lag daher nahe, die Ventilanordnung des Geppert-Zuntzschen Respirationsapparates auch für die Bestimmung des Acetons in der Atemluft des Menschen heranzuziehen und einen die Geschwindigkeit des Exspirationsstromes regulierenden Behälter, einen Windkessel, einzuschieben, die exspirierten Luftvolumina in den verschiedensten Schwankungen abzusaugen, sodass kein Hindernis eintritt. Das vermochten Wasserstrahlluftpumpen nicht, es waren daher zum Absaugen der Luft grössere Kräfte nötig, wie sie der Geigel-Mayrsche Schöpfradventilator lieferte. So entstand der Apparat Müllers[2]). Auch bei Müllers Versuchsanordnung wird die Atemluft durch Wasser gesogen, welches sich in 4 in einer Kältemischung stehenden Woulffschen Flaschen befindet. Die Absorption des Acetons durch das kalte Wasser kann nur dann als vollständig angesehen werden, wenn sich in einigen ccm der letzten Flasche mit der Liebenschen Reaktion kein Aceton oder nur winzige Mengen nachweisen lassen. Nach den Beobachtungen Müllers kann das Aceton der Atemluft, wenn die Bestimmung richtig ausgeführt ist, bis auf 4—7 % vollständig in den 4 Flaschen

[1]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 40. 1898.
[2]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 40. 1898.

mit je 250 ccm Inhalt absorbiert werden. In dem Wasser wird dann die Titration nach Messinger vorgenommen. Müller hat bemerkt, dass es vorteilhaft dabei ist die Lösung stark alkalisch zu machen und die Mischung eine halbe Stunde und mehr stehen zu lassen. Die Dauer des einzelnen Versuchs beträgt 20—30 Minuten, und aus diesem Grunde besonders ist darauf zu achten, dass ohne Widerstand exspiriert wird, was man leicht am Gummisack, der stärker gebläht erscheint, und am Exspirationsventil erkennt, das nicht zu tief bei der Inspiration eingedrückt sein darf und beim Beginn der Exspiration sich sofort öffnen muss. Ich habe bei meinen Versuchen 2mal am Tage gewöhnlich morgens und nachmittags $^1/_2$ Stunde lang an dem Müllerschen Apparat mit zugeklemmter Nase atmen lassen und selbst geatmet und zwar in sitzender Stellung mit Ausschluss von Körperbewegungen, wie das Müller betont. Natürlich wird die Berechnung aus diesen kurzen Zeiträumen auf 24 Stunden immer etwas Missliches behalten, kleine Fehler werden, zumal wenn man von dem 1 Acetonwasser nur kleine Mengen titriert, zu grossen werden können. Berücksichtigt man, dass bei Titration gleicher Mengen auch bei grosser Uebung Abweichungen von 0,1—0,2 ccm Thiosulfatlösung möglich sind, so wird, wenn man 20 Minuten atmen lässt, 200 ccm titriert und auf 12 Stunden ausrechnet, der Unterschied von 0,1—0,2 zu einem von 18—36 ccm Thiosulfatlösung, 17,41 bis 34,82 mgr Aceton.

Es war vor allem der hohe Preis des von Müller zusammengestellten Apparates, der mich veranlasste, den Laboratoriumswärter C. Topp unserer Klinik, einen gewandten Mechaniker, zu bestimmen Verbesserungen und Vereinfachungen anzubringen, und das ist ihm, wie ich durch langen Gebrauch des Apparates feststellen konnte, durchaus gelungen.[1]) Die beigefügte Abbildung wird, denke ich, wenn man sie mit der von Müller gebrachten zusammenhält, die Aenderungen leicht erkennen lassen. Die gewählten Klappenventile a, bestehend aus Gummischeiben mit verdicktem Rand an Fäden gehalten, sind nicht nur einfacher zu bedienen — sie brauchen nicht mit dünnem Glyzerin befeuchtet zu werden — sondern sind auch leichter beweglich, erleichtern die Atmung wesentlich und halten länger als die von Müller gewählten Gummikondomblasen. Statt der getrennten beiden Ventilanordnungen des Geppert-Zuntzschen Apparates haben

[1]) Der Apparat ist durch den Laboratoriumswärter C. Topp (med. Klin. Göttingen) zu beziehen zum Preise von 40 Mk.

wir hier ein handliches weites Glasrohr mit 2 kugligen Erweiterungen zur Aufnahme der Ventile und an der tiefsten Stelle ein durch Hahn verschliessbares Reservoir und Abflussrohr für den Speichel b. Statt der Woulffschen Flaschen sind solche gewählt, in denen, weil sie schlanker sind, das Wasser höher steht und die durch eine mit einem breiten Gummistopfen geschlossene Oeffnung das ein- und ausführende Rohr durchtreten lassen. Wie bei Spritzflaschen umgibt das Abzugsrohr bauchig erweitert das oben senkrecht eintretende bis fast

zum Boden des Gefässes reichende Zuführungsrohr; das Abzugsrohr geht seitlich von der bauchigen Erweiterung ab. Man kann die ganze Montierung beim Schluss des Versuchs aus den Flaschen heben und bei Beginn schnell im ganzen einsetzen, ohne erst wieder verbinden zu müssen.

Der grosse Vorzug aber des so geänderten Apparates besteht darin, dass eine Wasserstrahlluftpumpe c im stande ist, alle Exspirationsluft ungehindert abzusaugen. Ein vor der Pumpe eingeschaltetes senkrechtes Rohr mit Hahn d ermöglicht es dem Atmenden das Absaugen selbst zu regulieren, indem er durch den Hahn den Seitenweg für angesogene Luft aus der Umgebung mehr oder weniger freigibt. Man kann also die Bestimmung des Acetons in der Atemluft mit dem so modifizierten Apparat ohne den koststpie-

ligen Geigel-Mayrschen Schöpfradventilator vornehmen, und es fällt eine Arbeitskraft fort, die das Schöpfrad dreht. Müssen schon diese Vorzüge des neuen Apparates seine allgemeine Einführung wesentlich erleichtern, so vor allem der viel niedrigere Preis.

2. Die Acetessigsäure

Eigenschaften

oder Diacetsäure $CH_3—COCH_2—COOH$ ist eine so flüchtige Säure, dass Seisel[1]) sie für kaum existenzfähig erklärt. Es ist bislang auch nur Ceresole[2]) gelungen, sie im reinen Zustande zu untersuchen, man erhält sie nach ihm durch 24stündiges Stehenlassen einer Lösung von 4,5 Teilen des Aethylesters in 2,1 Teilen Kalilauge und 80 Teilen Wasser. Diese Lösung wird dann angesäuert mit Schwefelsäure und mit Aether ausgeschüttelt, der Aether im Vakuum verjagt (v. Jaksch[3]). Durch Zusatz von Bariumkarbonat und Wasser wird die Säure in das Barytsalz übergeführt, die Lösung des Barytsalzes mit Aether wiederholt ausgeschüttelt zur Entfernung des nicht umgewandelten Acetessigäthers, die Lösung des acetessigsauren Baryts schnell im Vakuum getrocknet. Die Acetessigsäure ist dicklich, stark sauer, hygroskopisch, mit Wasser leicht mischbar, in Aether und Alkohol löslich. Aus Karbonaten treibt die Acetessigsäure die Kohlensäure; ihre Salze sind leicht löslich, das Kalisalz hält sich in verdünnter Lösung. Die Salze zerfallen im trockenen Zustand, ihre konzentrierten Lösungen zersetzen sich bei gewöhnlicher Temperatur langsam, beim Erwärmen schnell zu Karbonat und Aceton. Die Acetessigsäure zerfällt mit salpetriger Säure sofort in Kohlensäure und Nitrosoaceton, ohne jeden Zusatz schon unter 100° stürmisch in Kohlensäure und Aceton.

Reaktionen

Vorauszuschicken ist, dass wegen der leichten Zersetzlichkeit der Acetessigsäure der Harn möglichst bald nach der Entleerung auf Acetessigsäure untersucht werden muss. Der Nachweis der Acetessigsäure geschah die längste Zeit meist mit Eisenchlorid in 10%iger Lösung nach Gerhardts[4]) Angabe, der aber die darnach auftretende violettrote Farbe auf Acetessigäther bezog. v. Jaksch[5]) wies nach, dass der die Gerhardtsche Reaktion gebende Körper sich wie eine

[1]) Ref. Ber. d. chem. Ges. 22. 138.
[2]) Ber. d. chem. Ges. Bd. 15. 1327. 1882.
[3]) Ueber Acetonurie und Diaceturie, Berlin 1885.
[4]) Wien. med. Presse 28. 1865.
[5]) Prag. medic. Woch. 1880 Nr. 19.

Säure verhält und sehr leicht zersetzlich ist. Auch Tollens[1]) glaubte, dass die Violettfärbung bei Eisenchloridzusatz zu diabetischen Harnen durch eine Säure bedingt sei und kam zu der Annahme, dass diese möglicherweise die damals noch nicht im freien Zustande dargestellte Acetessigsäure sei. v. Jaksch (l. c.) hat dann die Acetessigsäure, die inzwischen von Ceresole dargestellt war, aus dem Harn isoliert. Seit der Auffindung dieser Tatsachen sind wir eigentlich in unseren Kenntnissen über diese Reaktion nicht recht weitergekommen, zu dieser Erkenntnis wird man gedrängt, wenn man im Gegensatz zu den vielen Arbeiten über Acetonreaktionen die wenigen über die Acetessigsäure durchsieht und wenn man bedenkt, dass wir über die Empfindlichkeit der Eisenchloridreaktion keine Angaben machen können, dass wir über das Verhältnis der Ausscheidung von Aceton zu der von Acetessigsäure wenig wissen und dass erst in ganz neuer Zeit neben die Gerhardtsche Reaktion auf Acetessigsäure eine andere, die von Arnold getreten ist.

Kautelen bei Anstellung der Gerhardtschen Reaktion

Zunächst ist bei der Anstellung der Gerhardtschen Probe zu beachten, dass wenn ein stärkerer Niederschlag von Eisenphosphaten entsteht, man diese abfiltriert und dann noch einige Tropfen Eisenchlorid zusetzt.

v. Jaksch[2]) hat darauf aufmerksam gemacht, dass eine einfache Braunfärbung bei Eisenchloridzusatz von normalen Harnen geliefert wird, diese Braunfärbung aber verschwindet nicht wie die durch Anwesenheit ganz kleiner Mengen Acetessigsäure bedingte eben violettrote Farbe beim langen Stehen, beim Kochen, beim Zusatz von Alkalien und Säuren. Dann haben ja eine ganze Reihe von Körpern, die entweder im Organismus entstanden sind oder ihm als Arzneimittel zugeführt werden, die Eigenschaft mit Eisenchlorid eine Rotfärbung zu geben, so das Rhodankalium, die ameisensauren und essigsauren Salze, das Phenol, die Salicylsäure, die Zersetzungsprodukte des Antipyrins, des Thallins, des Phenacetins, des Kryofins, der Chinanisolsalze und kairinschwefelsaures Kali. Die durch ameisensaure und essigsaure Salze bedingte Färbung geht beim Schütteln mit Aether auch nach Säurezusatz nicht in den Aether, während, wenn man den Harn, welcher Acetessigsäure enthält, stark mit Schwefelsäure ansäuert, mit Aether auszieht und den abgehobenen Aether mit wenig einer sehr verdünnten Eisenchloridlösung schüttelt,

[1]) Liebigs Annal. Bd. 209 S. 30.
[2]) l. c.

die wässerige Schicht sich schön violett färbt; es geht also die Acetessigsäure in den Aether über. Uebrigens gibt Magnus-Levy[1]) gegenüber von le Nobel[2]) an, dass Braunrotfärbung nach Eisenchloridzusatz zu diabetischen Harnen nicht auf Ameisensäure bezogen werden kann, da deren Menge in demselben viel zu gering sei. Während sich nach dem eben beschriebenen Verfahren bei Gegenwart von Acetessigsäure im Harn die wässerige Eisenchloridlösung violett färbt, wird bei Anwesenheit von Sulfocyanwasserstoff die ätherische Lösung rot. Die nach Zusatz von Eisenchlorid bei Gegenwart von Antipyrin, Thallin, Phenacetin, Kryofin auftretenden Farben erscheinen erst in 2—3 Minuten, die bei Gegenwart von Acetessigsäure aber tritt sofort auf. Zudem unterscheiden sich doch die von diesen Körpern und dem Salicyl gegebenen Farben durch gewisse Nuancen, wohl am wenigsten das Salicyl, aber bei grossen Verdünnungen sind die feineren Unterschiede zwischen der Acetessigsäure und diesen Körpern nicht leicht erkennbar. Als Unterscheidungsmerkmal kann die Tatsache dienen, dass die durch Acetessigsäure hervorgerufene Farbe unbeständig ist, während, wenn Antipyrin u. s. w. die Reaktion hervorbringen, auch längeres Stehenlassen und Kochen die Farbe nicht vertreibt. Wenn man nun weiss, dass eins der Medikamente genommen wird und will, durch eine positive Legalsche Reaktion aufmerksam gemacht, daneben Acetessigsäure nachweisen, so beginnen die Schwierigkeiten und zwar besonders nach Einnahme des beim Diabetes ja empfohlenen Salol. Man könnte hier freilich durch Benzol oder Chloroform dem Harn die Salicylsäure entziehen und dann die Gerhardtsche Reaktion anstellen; bei den andern Arzneimitteln jedoch, die sich mit Benzol oder Chloroform nicht extrahieren lassen, ist auch dies Hilfsmittel nicht verwertbar. Ich finde, hier hilft am einfachsten die von Schreiber[3]) gefundene Tatsache, dass bei der Filtration durch Kohle (10 gr auf 100 ccm Harn) Antipyrin, Phenacetin, Kryofin zurückgehalten werden, während die Reaktion auf Acetessigsäure im Filtrat ungeachtet der Menge Kohle, die man verwendet, wohl schwächer wird, aber immer noch deutlich vorhanden ist.

Reaktion Arnolds

Allen Schwierigkeiten aber entgehen wir, wenn wir die auch viel empfindlichere Arnoldsche[4]) Reaktion auf Acetessigsäure an-

[1]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 45. 1901.

[2]) Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1886.

[3]) Linse, Gött. Diss. 1899.

[4]) Wien. klin. Woch. 1899. Zentralbl. f. inn. Med. 1900. Nr. 17.

stellen, denn man erfährt so die Anwesenheit der Acetessigsäure in Urinen, welche keine positive Gerhardtsche Reaktion lieferten. Ich habe diese Reaktion bei meinen Untersuchungen auf Acetessigsäure stets verwandt und sie bereits früher[1]) empfohlen, sie ist freilich etwas umständlicher als die Gerhardtsche, aber ihre Empfindlichkeit und Eindeutigkeit wiegen diesen kleinen Fehler reichlich auf. Nach v. Jaksch[2]) freilich leistet die Arnoldsche Probe nicht mehr als die Gerhardtsche. Sie ist mit Aceton und β-Oxybuttersäure nicht positiv. Arnold hat mit reinem acetessigsauren Barium seine Versuche betreffs der Reaktion angestellt, während Spiethoff[3]) die Reaktion des Aethylesters mit Diazobenzolsulfosäure bereits kannte. Die Reaktion wird folgendermassen angestellt: Man hält zwei Lösungen vorrätig. Lösung 1 ist eine 1 %ige Paraamidoacetophenonlösung hergestellt mit 1 g Paraamidoacetophenon, 100 ccm destill. Wasser und 2 ccm konzentrierter Salzsäure, Lösung 2 ist eine 1 %ige Natriumnitritlösung. Man versetzt nun 2 Teile der 1. Lösung mit einem Teil der 2., fügt so viel Harn hinzu, wie diese Mischung beträgt, und setzt einen Tropfen konzentrierten Ammoniaks dazu. Jetzt entsteht bei allen Harnen, auch denen, die frei sind von Acetessigsäure, eine mehr oder weniger starke Braunrotfärbung, die aber beim Fehlen der Acetessigsäure in Gelb übergeht, wenn man konzentrierte Salzsäure im Ueberschuss zusetzt, beim Vorhandensein der Säure indes prachtvoll purpurviolett wird. Enthält der Urin viel Farbstoff, so filtriert man ihn vor Anstellung der Reaktion am besten mit Tierkohle. Ich selbst habe immer die Reaktion nur für positiv gehalten, wenn der Schüttelschaum eine deutliche Violettfärbung erkennen liess, während ich eine rötliche Farbe, da sie sich auch bei normalen Harnen fand, nicht gelten liess.

Modifikation Lipliawskys

Lipliawsky[4]) hat ebenfalls die bei ganz kleinen Mengen von Acetessigsäure auftretende bordeauxrote Farbe als zu schwer von der durch normale Harne gelieferten Braunrotfärbung unterscheidbar nicht berücksichtigt und kommt danach zu dem Resultat, dass die Arnoldsche Probe bei Anwesenheit von geringen Mengen Acetessigsäure, also besonders in den Fällen, in denen die Gerhardtsche Probe negativ ausfällt, versagt. Dem stimme ich nicht zu, die Probe mit Paraamidoacetophenon ist viel empfindlicher als die mit Eisenchlorid. Lipli-

[1]) Wien. klin. Rundschau 1900 Nr. 52.
[2]) Klin. Diagnostik. Wien. 1901.
[3]) Cit. bei Arnold Zntrlbl. f. inn. Med. 1900.
[4]) Deutsche med. Woch. 1901. No. 10.

awsky hat sich nach seinen Versuchen mit der Arnoldschen Probe veranlasst gesehen, dieselbe zu modifizieren und folgendermassen anzustellen. Wie bei Arnold werden 2 Lösungen bereitet, 1. eine 1 %ige Lösung von Paraamidoacetophenon, zubereitet wie bei Arnold mit 2 ccm konzentrierter Salzsäure; 2. die 1 %ige Kaliumnitritlösung. Es werden nun 6 ccm der ersten und 3 ccm der zweiten Lösung mit dem gleichen Volum Harn vermischt, ein Tropfen Ammoniak wird hinzugefügt und das Ganze energisch durchgeschüttelt, wobei eine ziegelrote Färbung entsteht. Von dieser Mischung nimmt man — je nach dem Gehalt des Harns an Acetessigsäure — 10 Tropfen bis 2 ccm und setzt etwa 15—20 ccm konzentrierter Salzsäure, 3 ccm Chloroform und 2—4 Tropfen Eisenchloridlösung hinzu. Mit dem zugekorkten Reagensglase mache man nun ganz vorsichtig Pro- und Supinationsbewegungen, um eine Emulgierung des Chloroforms zu vermeiden. Auf diese Weise sieht man nach $^1/_2-1$ Minute selbst bei sehr geringen Spuren von Acetessigsäure das Chloroform einen charakteristischen violetten Farbenton annehmen, während es sich bei Abwesenheit dieser Säure gelblich oder leicht rötlich färbt. Die violette Farbe zeichnet sich durch wochenlange Lichtbeständigkeit aus, und die Reaktion, mit reiner Acetessigsäure angestellt, war noch im Verhältnis von 1 auf 400 000 Wasser deutlich positiv. Salicylsäure und sonstige medikamentöse Stoffe haben auf die Reaktion keinen Einfluss. Wir haben es hier ohne Zweifel mit einer etwas umständlichen, aber empfindlichen Reaktion zu thun, deren wir uns sicher bedienen müssen, wenn die Frage entschieden werden soll, ob es nur eine Diaceturie, wie Arnold (l. c.) annimmt, gibt und ob neben dem Aceton im nativen Harn auch Acetessigsäure vorhanden ist. (Näheres s. S. 52.)

Wenn auch v. Jaksch[1]) angibt, dass er in einem Fall von der Lipliawskyschen Methode keinen besonderen Vorteil vor den andern gesehen hat, so hebt doch Hesse[2]) hervor, dass sie positiv ausfiel in Fällen, in denen die Gerhardtsche Reaktion negativ war. Auch Allard[3]) hat die Brauchbarkeit der Lipliawskyschen Reaktion für den feineren Nachweis der Acetessigsäure im Harn bestätigt.

Sonstige Reaktionen

Was die übrigen Reaktionen auf Acetessigsäure anlangt, so besitzen wir deren noch zwei, die von Mörner[4]) und die mit Nitroprussidnatrium. Mörner versetzte Acetessigsäure enthaltenden Urin mit ein wenig

[1]) Klin. Diagnostik. Wien 1901.
[2]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 45. 1902.
[3]) Berl. klin. Woch. 1901.
[4]) Skandin. Arch. f. Physiol. 5. 1895.

Jodkali und Eisenchlorid im Ueberschuss und kochte auf; es entstanden in den Augen und der Schleimhaut der Nase stark reizende Dämpfe wahrscheinlich von Jodaceton, die sich von denen des Jods deutlich unterscheiden. Die Reaktion wurde stets erhalten, wo die Gerhardtsche Reaktion positiv ausfiel. Dass Acetessigsäure diese Reaktion gab, ging aus dem Verschwinden derselben nach Kochen des Harns hervor. v. Jaksch glaubt, dass die Mörnersche Reaktion nicht eindeutig sei, weil auch Aceton sie gäbe. Ist das der Fall, so teilt diese Mörnersche Reaktion mit der durch Nitroprussidnatrium die schlechte Eigenschaft, dass sie zum Nachweis der Acetessigsäure neben dem Aceton nicht taugt, denn nach Hemala, Egeling und Denigès gibt die Acetessigsäure auch mit Nitroprussidnatrium dieselbe Farbenreaktion wie das Aceton.

c) Bestimmungsmethoden.

Es ist bereits bei Besprechung der Messinger-Huppertschen Acetonbestimmungsmethode angegeben, dass durch sie auch die im Harn vorhandene Acetessigsäure mitbestimmt wird, da beim Erhitzen und bei dem Ansäuern Acetessigsäure in Aceton übergeführt wird und so ins Destillat übergeht. Wäre also die Acetessigsäure allein im Harn anwesend, so würde es ohne weiteres möglich sein sie quantitativ als Aceton zu bestimmen. Das ist aber nach meiner Ansicht nie der Fall, stets befindet sich neben der Acetessigsäure Aceton in dem betreffenden Harn, und es wird nicht ohne weiteres möglich sein, festzustellen, wie viel Jodoform beim Messinger-Huppertschen Verfahren der Acetessigsäure, wieviel dem Aceton entstammt; es fehlt demnach die Möglichkeit, die Acetessigsäure im Harn quantitativ zu bestimmen. Man könnte nun daran denken, die Acetessigsäure vor der Destillation des Harns aus dem Urin zu entfernen und die Bestimmungen nach Messinger-Huppert mit derselben Harnmenge auszuführen, die Menge des nach Entfernung der Acetessigsäure gefundenen Acetons von der ohne diese Manipulation gefundenen abzuziehen und die so festgestellte Acetonmenge auf Acetessigsäure umzurechnen. Dem steht nun leider ein bedeutungsvolles Hindernis entgegen, auf das auch Elischer[1]) die Aufmerksamheit gelenkt hat. Die Entfernung der Acetessigsäure kann nämlich nicht durch Ausschütteln mit Chloroform, Benzol, Aether bewirkt werden, weil diese Lösungsmittel selbst jodoformbildende

[1]) Orvosi Hetilap 1900. 299.

Substanzen abgeben. Ich möchte jedoch glauben, dass bei Einhaltung eines bestimmten Verfahrens der Fehler, der an und für sich nicht gross ist, ein gleichmässiger werden würde und dass mit Hilfe einer Korrektur, die diesen Verhältnissen Rechnung trägt, einigermassen brauchbare Werte für die Menge der Acetessigsäure, wenn gleichzeitig das Aceton bestimmt werden muss, gefunden werden könnten.

Verfahren von Schwarz

Schwarz[1]) hat nun den nächstliegenden Weg beschritten, er hat versucht das Aceton auf mechanischem Wege mittels Durchlüftung zu entfernen und dann die Acetessigsäure durch Destillation als Aceton zu bestimmen. Er fand, dass wenn man 0,05 g Aceton zu 100 ccm Harn setzt — ein Konzentrationsgrad wie er bei schwerem Diabetes angetroffen wird — es innerhalb zwölf Stunden gelingt das Aceton aus dem Harn zu entfernen. Durch weitere Versuche war zu eruieren, ob die Acetessigsäure beim Destillieren sich quantitativ in Aceton umsetzte. Schwarz stellte fest, dass nur 92–93 % der zugesetzten Acetessigsäure wiedergefunden werden, wenn man vom gebildeten Jodoform auf Acetessigsäure umrechnet. Und dabei hat er mit Schwefelsäure stark angesäuert, fast bis zur Trockne destilliert, den Rückstand mit schwefelsaurem Wasser aufgenommen, wieder fast zur Trockne destilliert und dieses Verfahren dreimal wiederholt. Auch ich habe betreffs dieser Methode, das Aceton und die Acetessigsäure getrennt zu bestimmen, einige Versuche gemacht und gefunden, dass, wenn man Aceton zum normalen Harn in den Quantitäten zusetzt, wie sie beim Menschen vorkommen, sich dasselbe durch Durchblasen von Luft mittels der Druckpumpe innerhalb 10 Stunden entfernen lässt; macht man aber den Versuch an diabetischen Harnen, welche reichlich Aceton und Acetessigsäure enthalten, so findet man allerdings in den ersten Stunden, dass die Intensität der Legalschen Reaktion abnimmt, nach einiger Zeit aber ist sie wieder stärker, und man hat den Eindruck, dass durch das Durchblasen aus der Acetessigsäure wieder neues Aceton abgespalten ist. Ich kann mich danach der Ansicht von Schwarz (l. c.), dass trotz der von ihm konstatierten Unvollkommenheit die besprochene Methode annehmbar sei und klinische Verwendung finden könnte, nicht anschliessen. Auch Schwarz selbst scheint der Methode kein grosses Vertrauen entgegenzubringen, denn er sagt zum Schluss: „Trotz dieser Unvollkommenheit wird man dieser Art der quantitativen Ermittelung der Acetessigsäure wohl den Vorzug geben dürfen gegenüber der einzigen bisher versuchten auf kalorimetrischer

[1]) Arch. f. exp. Path. und Pharm. 40. 1898.

Schätzung gegründeten Bestimmung." Diese ist aber, wie ich sie gleich schildern werde, so unvollständig, dass sie zum Vergleich wohl nicht herangezogen werden kann und dass die Methode von Schwarz durch den Vergleich mit ihr kaum gewinnt.

Opplers Methode

Oppler[1]) hat nämlich für die Bestimmung der Acetessigsäure im Harn folgendes Verfahren angegeben. Er ging von der Tatsache aus, dass die durch Eisenchlorid hervorgerufene, auf der Anwesenheit von Acetessigsäure beruhende Bordeauxrotfärbung des Urins durch Mineralsäuren zum Verschwinden gebracht wird, sodass die Menge der verbrauchten Säure einen Massstab für die Beurteilung der Menge der vorhandenen Acetessigsäure abgeben kann. Es wird danach zu 5 ccm Harn tropfenweise so viel Eisenchloridlösung zugesetzt, bis die Rotfärbung nicht mehr an Intensität zunimmt (?) (5—8 Tr.); dann setzt man zu dieser Probe soviel offizinelle Salzsäure tropfenweise, bis jede Spur einer Rotfärbung verschwunden und nur noch die aus der Eigenfarbe des Urins und der des liq. ferri sesquichlorat. resultierende Gelbfärbung vorhanden ist. Nun titriert man weitere 5 ccm, zu denen man wie vorhin tropfenweise so lange Eisenchloridlösung gesetzt hat, bis die Rotfärbung nicht mehr zunimmt, mit Normalsalzsäure, bis die Farbe der der ersten 5 ccm genau entspricht, und hat in der Zahl der verbrauchten ccm Säure einen zahlenmässigen Ausdruck für die Intensität der Reaktion. Voraussetzung ist für diese Methode natürlich auch, dass Aceton mit Eisenchlorid nicht Rotfärbung gibt. Mallat[2]) gibt in dieser Beziehung an, dass das Eisenchlorid zum Nachweis von Aceton unsicher ist, seine neueren Versuche in dieser Richtung haben bestätigt, dass acetonhaltige Harne sich mit Eisenchlorid nicht rot färben; vorher herrschte über diesen Gegenstand lange Meinungsverschiedenheit wohl deswegen, weil das dargestellte Aceton, mit dem man die Probe anstellte, nicht rein war, sondern auch Acetessigsäure in Spuren enthielt.

Schluss

Es fehlt uns also zur Zeit eine auf den Urin anwendbare quantitative Bestimmungsmethode für die Acetessigsäure, der sie angebende Chemiker würde sich den Dank der Stoffwechselpathologen erwerben, denn an der Hand einer guten Bestimmungsmethode für Acetessigsäure würden wir vor allem über das Verhältnis der Acetonausscheidung zu der der Acetessigsäure besser unterrichtet werden, und die Frage, wie weit beim Zustandekommen dieser Körper die oxydative Leistung

[1]) Zentralbl. f. inn. Med. Bd. 16. 1895.
[2]) Chem. Zentralbl. 1897. I. 1216.

des Protoplasmas in Betracht kommt, könnte mit neuen Hilfsmitteln vielleicht neuer Lösung entgegengeführt werden.

3. Die β-Oxybuttersäure.

Eigenschaften

$CH_3—CHOH—CH_2—COOH$ bildet im reinen Zustande einen farblosen, nach Fettsäuren scharf riechenden Sirup, welcher sich mit Wasser, Alkohol und Aether leicht mischt und mit Wasserdämpfen nicht flüchtig ist, weder von Bleiessig noch von ammoniakalischem Bleiessig gefällt werden kann. Die Säure ist linksdrehend und zwar beträgt der Drehungswinkel nach Külz[1]) —23,4° in 1—5,5 %iger Lösung, nach Wolpe[2]) —20, nach Minkowski[3]) —20,6° in 9,8 %iger Lösung, nach den neueren Untersuchungen von Magnus-Levy[4]) dagegen in 1—11 %igen Lösungen —24,12°. Innerhalb der Grenzen von 1—5 %igen Lösungen ist nach Külz die spezifische Drehung von der Konzentration der Lösung unabhängig, so dass wir unsere quantitativen Bestimmungen auf der Linksdrehung basieren können, leider bestehen aber diese relativ grossen Differenzen betreffs der Grösse der spezifischen Drehung. Magnus-Levy[5]) gelang es die Säure in kristallinischer Form zu erhalten, sie stellte glashelle plattenförmige Kristalle dar, stark hygroskopisch, zwischen 49 und 50° schmelzend.

Die Salze der β-Oxybuttersäure sind in Wasser leicht, in Alkohol schwer löslich und lassen sich aus alkoholischen Lösungen durch Aether ausfällen. Auch die Salze drehen links, die Alkalisalze sind hygroskopisch, die Salze der Schwermetalle weniger. Das Natriumsalz bildet im trocknen Raum feine, stachlich gruppierte Nadeln oder Krusten aus glatten zugespitzten Prismen, der Drehungswinkel desselben beträgt nach Tollens[6]) —13,93° in 20,9 %iger Lösung, nach Minkowski[7]) —15° in 32,1 %iger Lösung, nach Magnus-Levy[5]) im Mittel 14,35°, die Drehung ist unterhalb eines Gehaltes von 12,6 % nach ihm unabhängig von der Konzentration. Das Silbersalz schmilzt bei schnellem Erwärmen auf 100°, (α) D. beträgt bei ihm 10,1 in 4 %iger Lösung,

---

[1]) Zeitschr. f. Biolog. 20. 1884.
[2]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 21. 1886.
[3]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 19. 1885.
[4]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 42. 1899.
[5]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 45. 1901.
[6]) Ann. d. Chem. 928. 1885.
[7]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 18. 1884.

nach Minkowski (l. c)., −8,64 in 1,4%iger Lösung nach E. Külz[1]).

Darstellung

Rein darstellen lässt sich die β-Oxybuttersäure aus Acetessigäther, Wasser und Natriumamalgam (Wislicenus), durch Oxydation von Aldol mit Silberoxyd, beim Behandeln von Propylenoxychlorid und Cyankalium und Kochen des gebildeten Propylenoxycyanid mit Kalilauge. Zu bemerken ist, dass die künstlich dargestellte β-Oxybuttersäure optisch inaktiv ist und dass wir denselben Unterschied z. B. auch bei der homologen Oxypropionsäure finden, denn die Gärungsmilchsäure ist optisch inaktiv, die Fleischmilchsäure aber optisch aktiv. Die Vorgänge im Organismus bei der Bereitung der β-Oxybuttersäure lassen sich in der Retorte nicht nachahmen.

Beim Sieden mit Wasser, besonders in Gegenwart einer Mineralsäure, geht die β-Oxybuttersäure in die bei 71—72° schmelzende α-Krotonsäure und Wasser über: $CH_3—CHOH—CH_2—COOH = H_2O + CH_3—CH=CH—COOH$. (Stadelmann[2]), Külz[3]), Deichmüller, Szymanski und Tollens[4]). Bei der Oxydation mit Chromsäuremischung entsteht Aceton (E. Külz (l. c.), Minkowski[5]), Deichmüller, Szymanski und Tollens (l. c.). Auch die Salze gehen beim Erhitzen in α-krotonsaure Salze über. Da die β-Oxybuttersäure keine spezifische Farbenreaktion liefert, sie gibt mit Eisenchlorid keine Färbung, da charakteristische unlösliche Salze derselben aus dem Harn sich nicht abscheiden lassen, so sind wir sowohl beim quantitativen wie qualitativen Nachweis derselben auf ihre spezifische Eigenschaft, die Linksdrehung, angewiesen. Wollen wir dann die linksdrehende Säure noch näher charakterisieren, so kommt die Eigenschaft der β-Oxybuttersäure in Betracht, dass sie bei Säurezusatz und Erhitzen in α-Krotonsäure übergeht und dass man so bei 72° schmelzende Kristalle erhält.

Nachweis und quantitative Bestimmung.

Einleitende Bemerkungen

Betreffs der Linksdrehung zum Zweck der Bestimmung der β-Oxybuttersäure ist nun einmal zu bedenken, dass kleine Ausschläge wie 0,1—0,2 am Polarisationsapparat auch erreicht werden können durch normale linksdrehende Substanzen des Urins z. B. Harnsäure,

[1]) Zeitschr. f. Biol. 20 u. 23.
[2]) Zeitschr. f. Biol. 21. 1885.
[3]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 18. 1884.
[4]) Ann. d. Chem. 228. 1885.
[5]) Arch. f. exp. Path. und Pharm. 19. 1885.

Kreatinin, Milchsäure, die gepaarten Glykuronsäuren u. s. w. Enthält ferner der Harn keine rechtsdrehenden Substanzen von erheblicherer Menge wie in allen Fällen, in denen die β-Oxybuttersäure ohne Traubenzucker im Harn erscheint, nach Narkosen, Inanition u. s. w., so kann ich grössere Ausschläge durch einfaches Eindampfen des Urins erzielen. Diese Art der Bestimmung könnte allerdings keinen Anspruch auf absolute Genauigkeit machen, aber doch annähernde Werte liefern, vor allem wenn es sich um Vergleichsbestimmungen handelt. In dem Falle aber, in dem die quantitative Bestimmung der β-Oxybuttersäure die grösste praktische Bedeutung hat, verhindert der Traubenzucker die Verwendung der einfachen Methode des Eindampfens. Der Traubenzucker muss entweder durch Gärung eliminiert oder die Isolierung der β-Oxybuttersäure muss so vorgenommen werden, dass Zucker nicht mit in Lösung geht. Weiter ist diesen Vorbemerkungen anzufügen, dass, ehe man an eine doch immerhin zeitraubende Bestimmung der β-Oxybuttersäure herangeht, man sich durch die Eisenchloridprobe überzeugen soll, ob sich mit der Gerhardtschen Probe Acetessigsäure nachweisen lässt, denn man kann nur in den Harnen die linksdrehende Säure vermuten, in denen auch Acetessigsäure vorhanden ist. So lautete die Forderung früher, es fragt sich nun, ob wir, nachdem die beiden neueren empfindlicheren Reaktionen auf Acetessigsäure von Arnold und Lipliawsky gefunden sind, an Stelle der Gerhardtschen Reaktion diese setzen sollen, mit andern Worten, ob wir Aussicht haben β-Oxybuttersäure zu finden, wenn z. B. die Arnoldsche Reaktion positiv ausfällt. Nach meinen bisherigen Erfahrungen mit der Arnoldschen Reaktion wird es uns bei schwachem Ausfall derselben häufiger als bei Anstellung der Gerhardtschen Probe sich ereignen, dass wir im Harn keine β-Oxybuttersäure finden. Bei kleinen Mengen von β-Oxybuttersäure aber kann es vorkommen, dass die Arnoldsche Reaktion deutlich positiv ausfällt, die Gerhardtsche noch nicht. Ich möchte demnach vorschlagen bei deutlichem Ausfall der Arnoldschen Reaktion mit der besten Methode (s. Seite 45) auch nach β-Oxybuttersäure zu suchen. Eine definitive Entscheidung darüber, wie oft bei deutlichem Vorhandensein von Acetessigsäure auch β-Oxybuttersäure im Harn zu finden ist, kann erst gefällt werden, wenn wir uns über die besten Reaktionen und Bestimmungsmethoden geeinigt haben und viele Untersuchungen in dieser Richtung angestellt sind.

Um ganz oberflächlich einen Anhalt dafür zu finden, ob β-Oxybuttersäure im zuckerfreien Harn vorhanden ist, wird es sich empfehlen

den Harn zunächst zu polarisieren und, wenn grössere Linksdrehung als 0,2 gefunden wird, die Anwesenheit von β-Oxybuttersäure für wahrscheinlich zu halten, sobald die Arnoldsche Reaktion deutlich positiv ausfällt. Enthält der Harn Zucker, so vergärt man 24 Stunden im Brütofen, filtriert durch 2 Filter und polarisiert. Auch jetzt können, wenn die Arnoldsche Reaktion deutlich vorhanden ist, grössere Werte der Linksdrehung als 0,2 ohne grossen Fehler auf das Vorhandensein der Säure bezogen werden.

Qualitative Bestimmung

Eine Methode, die es auch dem Praktiker, wenn Acetessigsäure nach der Arnoldschen Reaktion in grösserer Menge vorhanden ist, ermöglicht die Vermutung, dass β-Oxybuttersäure ebenfalls ausgeschieden wird, zu bestätigen, ist von mir[1]) angegeben. Man dampft zu diesem Zweck etwa 300 ccm des zu untersuchenden Harns und eines normalen bis auf 100 ccm ein. Setzt man nun unter lebhaftem Schlagen mit einem Glasstab 10 ccm 10%iger Natronlauge zu den eingedampften Harnen, so entsteht auf dem β-Oxybuttersäure enthaltenden ein lange stehenbleibender dichter Seifenschaum, während die Blasen auf dem normalen Harn geringer an Zahl sind und leicht zerplatzen. Der Unterschied ist leicht festzustellen, und auch Möller[2]) hat ihn mit Leichtigkeit erkannt.

Ebenfalls einen nur ganz ungefähren Ueberblick über die Menge der β-Oxybuttersäure im diabetischen Harn gewinnt man, wenn man einem Vorschlage Naunyns[3]) folgend den Zucker einmal durch Polarisation dann durch Titration bestimmt, den wegen der durch β-Oxybuttersäure bewirkten Linksdrehung kleiner ausfallenden Polarisationswert von dem durch die Titration gewonnenen abzieht. Die auf diese Weise gefundenen Zahlen hat Naunyn mit den durch Vergärung des Zuckers für die β-Oxybuttersäure gefundenen Werten verglichen und dabei annähernd gleiche Resultate erhalten. In einigen Fällen scheinen mir die Differenzen grösser, als man vermuten könnte, zum zweiten ist die Titration des Zuckers mit Fehlern verbunden und verlangt relativ viel Uebung und Zeit, vor allem aber ist nicht zutreffend, was Naunyn weiter sagt, dass nämlich die anderen Methoden der quantitativen Oxybuttersäurebestimmung noch weniger genau sind. Ich habe einen vorsichtig und gut arbeitenden älteren Mediziner veranlasst die gebräuchlichen Bestimmungsmethoden für β-Oxybuttersäure nachzuprüfen, und Möller (l. c.) ist dabei doch zu dem

[1]) Wien. klin. Rundschau 1900. Nr. 52.

[2]) In.-Diss. Göttingen 1903.

[3]) Nothnagels spez. Path. und Ther. Bd. VII, 1. S. 181.

Resultate gekommen, dass wir relativ einfache und gute Ausbeute liefernde Methoden besitzen.

Methode von Külz

Nach dem Verfahren von Külz[1]), das ebenfalls nur eine annähernde Schätzung erlaubt, geht man so vor, dass der Traubenzucker durch Hefe vergoren (Prüfung mit Fehling), dann mit Bleiacetat entfärbt und das überschüssige Blei durch Schwefelwasserstoff gefällt wird. Man untersucht nun das Filtrat auf Linksdrehung, wird aber bei der grossen Verdünnung immer nur sehr kleine Zahlen erhalten, so dass kleine Mengen der Säure sich dem Nachweis entziehen und die bei der Polarisation gemachten Fehler durch Multiplikation erheblich wachsen. Magnus-Levy[2]) hat eine Zunahme der Linksdrehung konstatiert, wenn man zu dem vergorenen, durch Tierkohle geklärten Harn in steigenden Mengen Bleiacetat fügt. Nach der Entfernung des Bleies durch Schwefelwasserstoff verschwand diese Zunahme wieder, es liesse sich aber denken, dass ein Teil des Bleies, an die Säure gebunden, mit Schwefelwasserstoff nicht entfernbar, zu stärkerer Linksdrehung Veranlassung gäbe, denn Magnus-Levy und Stadelmann halten die von Külz mit dieser Methode gefundenen Werte für zu hoch. Ich glaube jedoch, dass in dem Verhalten des Bleies der Fehler nicht zu suchen ist, zumal wir nicht wissen, dass das Bleisalz der Säure stärker dreht als das Natronsalz, vielleicht stören andere linksdrehende Substanzen (Glycuronsäureester?). S. a. Kremer[3]).

Methode von Tollens

Wir gehen jetzt zu den Bestimmungsmethoden über, welche die β-Oxybuttersäure in möglichst reinem Zustande und in starker Konzentration zu gewinnen suchen. Die älteste dieser Methoden ist die von Tollens[4]) angegebene. Sie hat bei Medizinern zu wenig Beachtung gefunden, ist aber im Laboratorium unserer Klinik stets angewandt und verbindet mit der Einfachheit eine immerhin gute Ausbeute. Man findet sie in den meisten Arbeiten über β-Oxybuttersäure nicht zitiert, und Schultz-Schultzenstein[5]) hat in seiner Dissertation die Gelegenheit ergriffen, wieder auf sie hinzuweisen. Magnus-Levy[2]) erwähnt die Methode von Tollens nicht, nur Schwarz[6]) und ich[7]) haben sie verwandt, sie findet sich auch von Neubauer-Huppert

[1]) Zeitschr. f. Biol. 20. 1884.
[2]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 42. 1899.
[3]) Zeitschr. f. Biol. Bd. 36. 1898. S. 116.
[4]) Ann. d. Chem. 228. 1885.
[5]) In.-Diss. Göttingen 1895.
[6]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 40. 1898.
[7]) Zentralbl. f. inn. Med. 1898.

aufgeführt. Wir sind nach Tollens' Angabe folgendermassen verfahren. Ein Liter diabetischen Harns wird zu einem dünnflüssigen Sirup von ca. 150 ccm eingedampft, der Sirup in einem Kolben 5 Minuten mit 200 ccm Alkohol geschüttelt und 24 Stunden stehen lassen. Das Lösliche wird dann von dem ausgeschiedenen Zucker u. s. w. abgegossen und in einen Kolben gebracht. Der Alkohol des löslichen Teiles wird unter Kühlung auf dem Wasserbade abdestilliert, so lange bis kein Alkohol mehr abtropft (Probe mit Jodjodkaliumlösung und Natronlauge). Der Rückstand wird mit 15 ccm verdünnter Schwefelsäure (1 : 4) versetzt und mit dem gleichen Volum Aether 5 Minuten tüchtig in einem Scheidetrichter geschüttelt. Die zu Boden sinkende braune Flüssigkeit lässt man, nachdem sie sich in ca. 10 Minuten abgesetzt hat, abfliessen und schüttelt sie noch dreimal in derselben Weise aus. Den jedesmal überstehenden Aether füllt man in eine Glasflasche zusammen und destilliert den Aether auf dem Wasserbade ab. Der Rückstand wird mit 10—15 ccm Wasser aufgenommen, mit Tierkohle leicht unter Umrühren erwärmt und mit der Kohle auf ein Filter gegossen. Dann bestimmt man die Drehung, prüft die Acidität und kann unter Zusatz von Na_2CO_3 das β-oxybuttersaure Natron darstellen. Da in den klinischen Laboratorien zum Polarisieren meist die Zuckerpolarisationsapparate verwandt werden, so in unserer Klinik der von Schmidt und Haensch Nr. 2209, so hat es gewissen Wert, die Zahlen für den Zucker gleich in solche für die β-Oxybuttersäure umrechnen zu können. Das geschieht so: Quantitäten, welche gleiche Drehung geben, verhalten sich umgekehrt wie ihre Drehungswinkel. Legen wir also unserer Rechnung die Werte von [α] D für Dextrose = + 52,7 und für die β-Oxybuttersäure den neuesten von Magnus-Levy[1]) —24,12 zugrunde, so muss, da ein Teilstrich im Decimeterrohr gleich 2 % Dextrose ist, ein Teilstrich an β-Oxybuttersäure 2. $\frac{52,7}{24,1}$ % bedeuten = 4,37 %. Multipliziere ich also die am Zuckerpolarisationsapparat abgelesene Prozentzahl mit 4,37, so habe ich den prozentischen Gehalt der Flüssigkeit an β-Oxybuttersäure.

Wolpes Verfahren

Die darauf angegebene Methode für die Bestimmung der β-Oxybuttersäure ist die von Wolpe[2]). Es wurden von dem unter Zusatz von reiner Karbolsäure gesammelten Harn 500—1000 ccm bei mässiger Wärme zum Sirup eingedampft und mit Alkohol extrahiert, der alko-

[1]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 45. 1901.

[2]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 21. 1886.

holische Auszug wurde abgedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen, mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und mit Aether so lange ausgeschüttelt, als eine abgegossene Aetherprobe beim Verdunsten einen nennenswerten Rückstand liess; dazu genügte gewöhnlich eine etwa 15malige Erneuerung des Aethers. Statt mit Aether auszuschütteln, haben Münzer und Strasser[1]) kontinuierlich mit Aether extrahiert. Nach dem Ausschütteln wurde jedesmal der Aether in einen kleinen Kolben gegossen und in demselben mit wenig Wasser wieder geschüttelt und dann abgegossen. Der zu jeder folgenden Ausschüttelung benutzte Aether wurde wieder mit demselben Wasser gewaschen. Der so von den letzten Spuren des Zuckers und der Schwefelsäure befreite Aether wurde bei mässiger Temperatur verdunstet. Der hinterbleibende leicht bräunlich gefärbte Sirup wurde etwas verdünnt, mit Bleiessig versetzt, filtriert, das Filtrat mit Schwefelwasserstoff entbleit, abermals filtriert und auf ein bestimmtes Volumen gebracht. In der erhaltenen Lösung wurde die Linksdrehung bestimmt.

Wolpe (l. c.) sagt von seiner Methode, dass sie keineswegs strengen Anforderungen entspricht, dass jedoch nennenswerte Verluste an β-Oxybuttersäure nicht eintreten, es wurden von reiner Oxybuttersäure gegen 90% auf diese Weise wiedergefunden. Huppert[2]) sagt von ihr, dass sie nur eine Schätzung ermögliche; Magnus-Levy hält sie für zeitraubend und nie quantitativ. Letzterer hat daher dies Verfahren abgeändert. Auch Möller (l. c.), der die Methode auf meine Veranlassung nachprüfte, fand, dass, wenn es sich darum handelt täglich längere Zeit hindurch Harnanalysen zu machen, sich der praktischen Verwendung erhebliche Schwierigkeiten entgegenstellen. Er hält es nicht für nötig, die Aetherextrakte mit Wasser zu waschen, um sie vom Zucker zu befreien, denn er konnte weder durch die Trommersche Probe noch durch Polarisation in dem Waschwasser von 2 Liter Aether, die für 15 Schüttelungen verwandt waren, Zucker nachweisen. Dagegen stellte er in diesem Waschwasser Linksdrehung fest, so dass es wahrscheinlich ist, dass aus dem Aether etwas β-Oxybuttersäure in das Waschwasser übergeht. Es sind dann von ihm die nach der Wolpeschen Methode gefundenen Resultate mit den nach der Magnus-Levyschen gewonnenen verglichen, erstere fielen um 20% geringer aus als letztere.

---

[1]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 32. 1893.

[2]) Analyse des Harns. Wiesbaden 1898.

Magnus-Levy erhielt von 6,4—6,2 g nach seiner Methode gefundenen β-Oxybuttersäure, bei fünfzehnmaliger sorgfältiger Aetherausschüttelung nur etwa 3 g, bei weiteren 15 Malen noch 1,2, und als er dann den 30mal mit Aether geschüttelten Rückstand nach seiner Methode weiterhin verarbeitete, bekam er von den fehlenden 2,1 g noch 85%. Es scheint demnach das ermüdende, umständliche Schütteln mit Aether zur Entfernung der β-Oxybuttersäure aus ihren Lösungen keine empfehlenswerte Methode zu sein.

Methode von Magnus-Levy

Die schon mehrfach erwähnte Methode von Magnus-Levy[1]) ist die folgende: Es werden 300—400 ccm Urin (bei geringem Gehalt an β-Oxybuttersäure auch mehr) unvergoren unter Zusatz von 15—20 g Ammonsulfat bis auf ca. 60—80 ccm eingedampft und filtriert. Ein aliquoter Teil des Filtrates, entsprechend 250 ccm Urin, wird mit ca. 20 ccm einer verdünnten, mit Ammonsulfat gesättigten Schwefelsäure versetzt und die so erhaltene saure Flüssigkeit, deren Menge 70—100 ccm beträgt, wird mit je 400 ccm Aether im Schütteltrichter 18mal je 15 Minuten geschüttelt. Die Extraktion ist dann beendet, die letzten 6 Extraktionen fördern 5 bis höchstens 10% der Gesamtausbeute; verwendet man zu jeder Extraktion 900 ccm Aether, so genügt 12malige Wiederholung. Wird nach Wolpes Vorschrift jede einzelne Aetherportion immer mit derselben kleinen Wassermenge sorgfältig gewaschen und der vom Waschwasser getrennte Aether vor der Destillation 24 Stunden beiseite gestellt, wobei sich noch wässerige Tropfen an der Wand absetzen, so erweist sich der saure Rückstand nach dem Entfernen des Aethers ausnahmslos als frei von Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, und mit Blei fällbare Substanzen sind höchstens in Spuren vorhanden, aber neben der β-Oxybuttersäure finden sich Hippursäure, flüchtige Fettsäuren und ein Säurerest, dessen Isolierung bislang nicht gelungen ist. Die Hippursäure, wie das z. B. bei dem Tollensschen Verfahren natürlich auch der Fall ist, scheidet sich entweder beim Verdunsten des letzten Aethers in Kristallen ab oder bei der Aufnahme des Rückstandes mit Wasser in Form öliger Tropfen. In der wässerigen Lösung bestimmt man dann die Linksdrehung.

Auch diese Methode, so exakt sie sein mag, eignet sich wegen ihrer Umständlichkeit und wegen des Verbrauchs der grossen Aethermengen nur wenig für die Klinik. Mohr[2]) hat dieselbe Methode

[1]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 45. 1901.

[2]) Zentralbl. f. Stoffw. u. Verdkrkh. 1902. Nr. 8.

verwandt, aber mit einer Modifikation betreffs des Extrahierens, er hat statt des 18maligen Schüttelns 12—24 Stunden das mit Schwefelsäure versetzte Filtrat im Aetherextraktionsapparat ausgezogen. Wenn diese Aenderung Mohrs, die ja die Magnus-Levysche Methode sehr vereinfacht, dieselben guten Resultate gab wie die ursprüngliche Bestimmung, so war viel erreicht. Möller hat daher unter meiner Leitung in dieser Richtung mannigfache Versuche angestellt. Er fand, dass im allgemeinen die 12stündige Extraktion genügte, dass durch eine Wiederholung derselben entweder überhaupt keine β-Oxybuttersäure mehr gewonnen wurde oder doch nur in so geringer Menge (etwa $^1/_{15}$—$^1/_{20}$ der Gesamtmenge), dass von der 24stündigen Extraktion abgesehen werden kann. Zur Prüfung dieser modifizierten Magnus-Levyschen Methode wurden 1 g aus Urin gewonnenen β-oxybuttersauren Natrons und 15 g Traubenzucker zu 250 ccm normalen Harns gesetzt und 1,02 g β-oxybuttersaures Natrium wiedergefunden; zu 200 ccm Harn 10 g Traubenzucker und 20 ccm einer wässerigen 1,1 drehenden Lösung von β-Oxybuttersäure gefügt, dann wurde die Flüssigkeit nach Magnus-Levy behandelt, aber 24 Stunden im Schwarzschen Apparat extrahiert. Der nach dem Verdunsten des Aethers bleibende Rückstand in 20 ccm Wasser gelöst ergab eine Drehung von 1,0. Parallelanalysen nach diesem Verfahren und dem von Magnus-Levy ergaben gleiche Werte. Es ist also die zuerst von Mohr angegebene Methode der β-Oxybuttersäurebestimmung infolge ihrer Einfachheit bei gleicher Exaktheit der von Magnus-Levy benutzten vorzuziehen.

Bergells Methode

Eine neuere Art der Bestimmung stammt von Bergell[1]), der von ihr sagt, dass sie sich gegenüber der von Magnus-Levy (l. c.) durch grössere Exaktheit auszeichne. Bergell bestimmt die β-Oxybuttersäure im Harn folgendermassen: Er dampft 100—300 ccm desselben, nachdem mit Natriumkarbonat schwach alkalisch gemacht ist, auf dem Wasserbade zu Sirup ein, dann versetzt er den Rückstand nach dem Erkalten unter Kühlung mit Phosphorsäuresirup und verreibt darauf mit 20—30 g fein gepulverten geglühten Kupfersulfalts und 20—25 g sehr feinkörnigen Sandes so, dass ein trockenes Pulver entsteht. Die so getrocknete Masse wird quantitativ auf ein Soxhletfilter gebracht und mit gleichfalls durch Kupfersulfat völlig getrocknetem Aether im Extraktionsapparat vollständig erschöpft, was bereits nach einer Stunde erreicht ist. Darauf wird abfiltriert, das

[1]) Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 33. 1901.

Kupfersulfat mit trockenem Aether ausgewaschen, der Aether abdestilliert, der Rückstand mit sehr wenig Tierkohle entfärbt und die Linksdrehung bestimmt. Die einzig technische Schwierigkeit liegt nun in der Herstellung eines die völlige Extraktion begünstigenden Pulvers. Am leichtesten gelingt die Herstellung des Pulvers aus nicht zuckerhaltigen Harnen, ist aber der Sirup bei stärkerem Eindampfen und grösserem Zuckergehalt ziemlich dick, so erhält man beim Zusatz des Kupfersulfats und des Sandes eine äusserst zähe und klebrige Masse mit dicken Bröckeln, aus der sich auch bei weiterem Zusatz von Kupfersulfat und Sand kein feinkörniges Pulver herstellen lässt. Dampft man andererseits nicht weit genug ein, so sind sehr grosse Mengen von Kupfersulfat und Sand erforderlich, um ein trockenes Pulver herzustellen. Auch abgesehen von der Konsistenz des Sirups genügten in unseren Versuchen die angegebenen Mengen beider Substanzen bei grösseren Urinmengen als 200 ccm niemals, um ein geeignetes Pulver zu erzielen. Es ist verständlich, dass die Ausbeute an β-Oxybuttersäure sehr wesentlich von der physikalischen Beschaffenheit des Pulvers abhängen muss. Ist dasselbe zu grobkörnig, so ist die Angriffsfläche für den Aether zu klein, bei ganz staubförmiger Beschaffenheit werden Klumpen entstehen und die ganze Masse wird zusammensintern. Möller[1]) hat mit demselben Harn in geschickter Weise 3 Arten von Pulver hergestellt, alle drei gleich behandelt, die Drehung war beim grobkörnigen 0,6, beim etwas weniger grobkörnigen 0,9, beim feinkörnigen 1,0. Ist das Pulver nicht körnig, sondern wie Staub, so kann es sich ereignen, dass man nach 1stündiger Extraktion nicht einmal die Hälfte der vorhandenen Säure gewinnt, und eine längere Extraktion nützt wenig, man muss das Pulver ändern. Das die besten Resultate gebende Pulver herzustellen ist Sache der Erfahrung und Uebung. Zahlreiche Parallelbestimmungen nach Bergell und nach Magnus-Levy in der von Mohr angegebenen Modifikation ergaben nun, dass auch bei bester Beschaffenheit der Pulver, bei Innehaltung aller Kautelen die letztere Methode der ersteren überlegen war. Daran schien die nur einstündige Extraktion schuld zu sein, denn durch 1 bis 2maliges Wiederholen der 1stündigen Extraktion gelang es in den allermeisten Fällen den Fehlbetrag nachzugewinnen. Die besten Resultate wurden erzielt, wenn 100 ccm Harn verwandt wurden, wenn das Pulver die geeignete Beschaffenheit zeigte und wenn nach 1stündiger Extraktion, welche dann etwa 90 % förderte,

[1]) Zentralbl. f. Stoffw. u. Verdkrkh. 1903. Nro. 7.

die Extraktion noch eine Stunde lang fortgesetzt wurde. Mohr[1]) hat anfangs auch die von Bergell angegebene Methode benutzt. Kontrollanalysen mit der Magnus-Levyschen Methode ergaben ihm öfter zu niedrige Werte für die Bergellsche Methode, die ausserdem umständlicher ist. Auch Mohr bemerkt, dass vor allem die Gewinnung einer gut getrockneten Pulvermasse aus dem zu verarbeitenden Urin Schwierigkeiten machte.

Methode von Stadelmann

Angesichts dieser relativ exakten Methoden, von denen wir also die Magnus-Levysche, aber mit nachfolgender 12stündiger Extraktion im Schwarzschen Apparat, auf Grund vieler Untersuchungen vorziehen möchten, kann die von Stadelmann[2]) angegebene, den Basenüberschuss bestimmende und aus diesem die Menge der β-Oxybuttersäure ableitende Methode wohl kaum noch Anhänger finden, wenn auch Magnus-Levy[3]) sie früher als für seine Zwecke, die Beziehungen der Säure zum Coma zu erkennen, am zuverlässigsten bezeichnete. Die von ihm gemachten Einschränkungen zeigen, dass die Methode hinsichtlich der Bestimmung der absoluten Menge der β-Oxybuttersäure doch zu mannigfachen Bedenken Veranlassung gibt. Die Methode geht von dem Satz aus, dass im allgemeinen im normalen Harn die Summe der Säureäquivalente annähernd gleich der der Basen zu sein pflegt, sie bestimmt daher Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Harnsäure einerseits und Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium andrerseits. Um die Aequivalenzverhältnisse überhaupt übersehen zu können, wird als gemeinschaftliches Mass das Natrium gewählt und festgestellt, ob die auf Natrium umgerechnete Basenmenge von den normaler Weise im Urin vorkommenden Säuren gebunden wird, oder ob ein Plus an Basen durch organische Säuren in Beschlag genommen ist. 1 g überschüssiges Natrium entspricht dann 4,52 g β-Oxybuttersäure. Abgesehen nun von der β-Oxybuttersäure kommen beim Diabetes neben den im normalen Urin vorhandenen Säuren noch Acetessigsäure und flüchtige Fettsäuren vor, die doch auch in Rechnung gezogen werden mussten. Dann tritt bekanntlich bei Verarmung des Organismus an fixen Alkalien das Ammoniak an die Stelle derselben, bei dem einen Kranken früher, beim andern später je nach dem vorhandenen Alkalibestande des Organismus; wenn aber alle Basen auf Natrium z. B. umgerechnet werden, so kommt dieses Ver-

---

[1]) Zentralbl. f. Stoffw. u. Verdkrkh. 1902. Nro. 8.

[2]) Ueber den Einfluss der Alkalien auf d. menschl. Stoffw. Stuttgart. 1890.

[3]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 42. 1899.

hältnis gar nicht zur Geltung. Magnus-Levy (l. c.) sagt daher: „Der Basenüberschuss kann, wenn es sich um eine einzige organische Säure von bekannter Konstitution handelt oder wenn etwaige andere ihr gegenüber an Menge ganz zurücktreten, auf dieselbe umgerechnet werden", und weiter: „Will man die Umrechnung von Natronüberschuss auf β-Oxybuttersäure durchführen, so muss man wenigstens für einzelne Fälle und Tage nachweisen, dass die isolierte Oxybuttersäure der berechneten etwa entspricht". Einleuchtender erscheint es, wenn man ein Plus an Ammoniak für die Umrechnung in β-Oxybuttersäure und Acetessigsäure verwertet, vorausgesetzt dass keine wesentliche Vermehrung der normaler Weise im Harn vorkommenden Säuren vorläge. Nach Sandmeyer[1]) kann im allgemeinen ein Parallelismus zwischen Oxybuttersäure und Ammoniakausscheidung nicht erwartet werden, es ist aber nicht ausgeschlossen, dass für den einzelnen Fall zu bestimmten Zeiten ein Zusammengehen von Oxybuttersäure und Ammoniak vorkommt. Nach all diesem werden wir auf eine so umständliche und relativ ungenaue Methode der β-Oxybuttersäurebestimmung gern zu gunsten der von uns als beste erfundenen von Magnus-Levy mit nachfolgender Extraktion verzichten.

Methode von Darmstädter

Eine ganz neue Methode ist erst nach der Fertigstellung dieses Teils der Arbeit erschienen, es war mir nicht möglich sie nachzuprüfen. Darmstädter[2]), der die Mangelhaftigkeit der bisherigen Methoden hervorhebt, bestimmt die Menge der aus dem β-Oxybuttersäure enthaltenden Harn zu gewinnenden Krotonsäure, welche aus der β-Oxybuttersäure durch Destillation mit 50—55 %iger Schwefelsäure unter Wasserabspaltung entsteht, und zwar geht dieser Prozess nach ihm quantitativ vor sich. Darmstädter verfährt nun so, dass er den Rückstand von 100 ccm Urin, die unter Zusatz von Na_2CO_3 fast zum Trocknen gebracht sind, mit 150—200 ccm Schwefelsäure von 50—55 % destilliert. Er lässt ständig Wasser zufliessen, damit die Stärke der Säure annähernd gleich bleibt. Das Destillat wird mit Aether geschüttelt, wobei andere Verbindungen nur in Spuren übergehen sollen, der Rückstand in Wasser gelöst; man filtriert von einem etwaigen unlöslichen Rückstand ab und titriert mit Zehntelnormallauge unter Verwendung von Phenolphtalein. 1 ccm $\frac{n}{10}$ NaOH = 0,0086 g Krotonsäure; 1 g Krotonsäure. 1,21 = Oxybuttersäure. Sind in den Aether beim Schütteln auch Fettsäuren übergegangen, so

[1]) E. Külz, Klin. Erfahr. über diab. mell. Jena 1899.
[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. T. 87. 1903.

kann man diese durch Erhitzen des Aetherrückstandes auf 160° vertreiben.

Berechnung nach den Werten am Zuckerpolarisationsapparat

Für die Umrechnung der am Zuckerpolarisationsapparat abgelesenen Werte in solche für β-Oxybuttersäure und β-oxybuttersaures Natron ergibt sich folgende Rechnung: die Mengen, welche gleiche Drehung hervorrufen, müssen sich umgekehrt verhalten wie ihre Drehungswinkel, ein Teilstrich bei Traubenzuckerlösung im Decimeterrohr = 2%, die Drehung des Traubenzuckers beträgt 52,7°, die des β-oxybuttersauren Natrons 14,35 (Magnus-Levy).

Also $2 : X = 14{,}35 : 52{,}7.$

$$X = \frac{52{,}7 \cdot 2}{14{,}35} = 7{,}1\,\%$$

Ein Teilstrich am Zuckerpolarisationsapparat bei Benutzung des Decimeterrohrs ist gleich 7,1% β-oxybuttersaures Natron.

Für β-Oxybuttersäure mit dem Drehungswinkel 24,12 (Magnus-Levy) heisst die Gleichung $2 : X = 24{,}12 : 52{,}7$

$$X = \frac{52{,}7 \cdot 2}{24{,}12} = 4{,}4\,\%$$

Ein Teilstrich am Zuckerpolarisationsapparat bei Benutzung des 1 dm Rohrs bedeutet 4,4% β-Oxybuttersäure.

4. Das Vorkommen der Acetonkörper.

Aceton im normalen Harn

Den Nachweis des Acetongehalts, welchen Petters[1]) und Kaulich[2]) für den Harn des Zuckerkranken geführt hatten, hat v. Jaksch[3]) wohl am vollständigsten auch für den normalen Urin erbracht, und zwar nicht allein für den des Menschen, sondern auch der Katze und des Kaninchens. Er gewann aus 186 Liter Menschenharn eine trübölige Flüssigkeit, welche mit Orthonitrobenzaldehyd in alkalischer Lösung Indigo lieferte, Quecksilberoxyd löste, intensive Gunningsche Jodoformprobe gab und noch in grosser Verdünnung die Liebensche; auch Legals Reaktion fiel positiv aus, er gibt die Menge des Acetons auf höchstens 0,01 g in der Tagesmenge an. Baginsky[4]) hat diese Angaben für den Harn normaler Kinder bestätigt, er benutzte Liebens,

[1]) Prager Vierteljahrsschrift. 14. J. 1857.
[2]) Prager Vierteljahrsschrift. 17. J. 1860.
[3]) Ueber Acetonurie u. Diaceturie. Berlin 1885.
[4]) Arch. f. Kinderheilkunde. Bd. IX. 1887.

Reynolds und Legals Reaktion. Azémar[1]) hat aus 200 l Urin das Aceton in Substanz dargestellt. Boeri[2]) hält 12—15 mgr Aceton im Harn für physiologisch. v. Engel[3]) hat die Grösse der am Tage ausgeschiedenen Acetonmenge bei gesunden Menschen zwischen 0,6—1,8 cgr schwanken sehen; Stammler[4]) gibt 10—20 mgr im Harn Gesunder bei gemischter Kost als normal an. Meine Zahlen nähern sich mehr denen v. Engels[3]).

Dass in diesen Zahlen jodoformbildende Substanzen des normalen Harns ganz allgemein zur Geltung und Bestimmung kommen können, liegt meines Erachtens besonders bei der Art der Gewinnung des Urindestillats auf der Hand, und die Befunde, nach denen in der Tat aus normalen Harnen reines Aceton gewonnen wurde, beweisen noch lange nicht, dass die 1—2 cgr jodoformbildender Körper nur Aceton sind. Zudem hat es bis in die neueste Zeit nicht an Stimmen gefehlt, welche der Annahme einer physiologischen Acetonurie widersprachen. So hält Viola[5]) die im normalen Harn mit Lieben, Gunning und Legal positiv reagierenden Substanzen nicht für Aceton. De Boeck und Slosse[6]) fanden Spuren von Aceton im Harn nur bei eiweissreicher Kost; Vicarelli[7]) betont, dass der Harn gesunder Kinder, nicht wie es Baginsky fand, Aceton enthält, er hat 30 vollkommen gesunde Kinder vom 3.—5. Lebensmonat untersucht und von den 3 Reaktionen Liebens, Legals und Reynolds nur die erste mehr oder weniger scharf positiv gefunden, während die anderen beiden nie ein positives Resultat lieferten. Cotton[8]) gibt an, dass der normale Harn ausser dem Aceton noch ketonhaltige Produkte enthielte, die unter den gleichen Bedingungen Jodoform bilden. Jolles[9]) hält die Methode der Acetonbestimmung im Harn nach Messinger nicht für verwertbar, weil mit ihr im Urin geringe Mengen jodoformbildender Substanzen gefunden werden, obwohl der normale Harn kein Aceton enthält.

Es lassen sich gegen die eben mitgeteilten Angaben eine Reihe von Einwendungen machen, ich kann mich darauf nicht näher einlassen, habe die gegenteiligen Ansichten jedoch bringen zu müssen

[1]) Compt. rend. soc. biol. Bd. 49.
[2]) Riv. clinic. et terap. XIII. Napoli 1891.
[3]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 20. 1892.
[4]) In.-Diss. Würzburg 1898.
[5]) Riv. clin. ital. di chir. med. 1891.
[6]) Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1892.
[7]) Archiv. ital. di Pediatria. Bd. V. Napoli.
[8]) Chem. Zentralbl. 1899. II. 722.
[9]) Wien. med. Woch. Bd. 42. 1892.

geglaubt, weil ich selbst nicht ganz sicher bin, ob wirklich alles, was uns im normalen Harn bei der Verwendung der Messinger-Huppertschen Methode Jodoform liefert, auch Aceton ist. Bei einer gewissen Mangelhaftigkeit der bislang verwandten Methodik, bei der ziemlich grossen Anzahl gegenteiliger Stimmen, bei der Wichtigkeit des Gegenstandes würde ich es für erwünscht halten, wenn ein berufener Chemiker an der Hand der besten Methodik noch einmal nachweist, dass wirklich alles, was wir heutzutage im normalen Harn als Aceton bezeichnen, auch wirklich Aceton ist. Es wäre dabei darauf zu achten, ob die andern Reaktionen auf Aceton nach Reynolds, Gunning, Denigès, Legal in ihrer Intensität dem nach Messinger ermittelten Gehalt an jodoformbildender Substanz entsprechen, ob sich mit Nitrophenylhydrazin die typischen Kristalle aus dem Destillat des normalen Harns erzeugen lassen. Wir haben zwar bislang keinen zwingenden Grund, der uns veranlassen könnte, statt der Bezeichnung Aceton im normalen Harn die der jodoformbildenden Substanz zu wählen, aber eine Begründung für die erstere wäre mit allen zu Gebote stehenden Mitteln anzustreben. Wir werden aber bei der Angabe, der normale Harn enthält 0,6—1,8 cgr Aceton, eine reservatio mentalis nicht unterdrücken können. Auch Schwarz[1]) gibt, als er nach langem Luftdurchblasen durch einen mit Aceton versetzten Hundeharn nach 24 Stunden immer noch 1,5472 mgr Aceton nachweisen konnte, dem Bedenken Raum, ob die Jodbindung im Destillat wirklich auf Aceton bezogen werden darf. Auch sagt er in derselben Arbeit, dass es meist nicht richtig sei, alles Jodoform in jedem Falle auf Aceton zu beziehen, weil die anderen Reaktionen noch negativ waren, obwohl die Intensität der Liebenschen Reaktion erwarten liess, dass sie positiv ausfielen.

Bei Kindern enthält der normale Harn am wenigsten Aceton, so fand ich bei einem sich gut nährenden 5jährigen Jungen nur 2,2 mgr Aceton in 485 ccm. Hirschfeld[2]) macht übrigens eine Bemerkung, nach der ein Einfluss des Alters auf die Acetonausscheidung naheliegt, er sagt: „Nach den vorliegenden Untersuchungen scheinen unter sonst gleichen Verhältnissen ältere Personen mehr Aceton in ihrem Urin auszuscheiden als jüngere kräftigere.“ Man ist versucht in diesen Unterschieden den Faktor der oxydativen Energie zu erkennen.

Menge unter physiologischen Verhältnissen

In Parallele zu setzen mit diesem Befund Hirschfelds sind

[1]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 40. 1898

[2]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 28. 1895.

die von Aldor[1]) gemachten Erfahrungen, nach denen im Alter auch die Assimilationsfähigkeit für Kohlenhydrate herabgesetzt ist.

Wenn nun jeder normale Mensch im Harn und, wie wir nachher zeigen werden, auch in der Atemluft Aceton ausscheidet, wie erklären wir das Phänomen? Mir scheint da eine Analogie sehr naheliegend. Gleichwie auch beim normalen Menschen kleinste Mengen Kohlenhydrate sich der völligen Umsetzung entziehen und als Traubenzucker im Harn erscheinen, ebenso wie, dem Nucleinstoffwechsel zugehörig, Harnsäure in jedem Harn erscheint, wie sich im normalen Urin Albumosen finden lassen, so kann das Aceton im normalen Harn darauf hindeuten, dass ebenfalls der Fettstoffwechsel Produkte erzeugt, die auch der normale Mensch nicht vollkommen zu ihren Endprodukten oxydieren kann. Acetessigsäure, das wollen wir hier gleich einfügen, findet sich im Harn des normal ernährten gesunden Menschen nie. Die Erklärung, welche v. Noorden[2]) für die im normalen Harn vorkommenden Acetonmengen gibt, scheint mir zu wenig bewiesen. Er hält es für möglich, dass sie Milchsäuregärungen im Darmkanal ihren Ursprung verdanken. Nun hat zwar v. Jaksch[3]) beim Vergären von Rohrzucker durch das Milchsäureferment geringe Mengen einer Substanz gewonnen, die nach ihrem Verhalten wahrscheinlich als Aceton anzusehen ist. Hirschfeld[4]) jedoch hat keine Zunahme des Acetons im Harn bei einer Patientin gefunden, die an hochgradiger Magenerweiterung und leichter Zuckerharnruhr litt und bei der zu Gärungen im Magendarmkanal reichlich Gelegenheit war. Schwarz[5]) glaubt sich infolge der Schwerverbrennbarkeit des Acetons zur Annahme berechtigt, dass es beim physiologischen Abbau der Nahrungsmoleküle nur in sehr geringem Umfang zur Acetonbildung kommt.

Einen Einfluss der vermehrten Wasserausscheidung auf die Grösse der Acetonurie habe ich nicht deutlich erkennen können, wohl aber gibt Geelmuyden[6]) an, dass nach Acetoneinverleibung bei Tieren die Acetonausscheidung im Harn mit der Urinmenge wächst und abnimmt. Meine Beobachtung stimmt zusammen mit der von Albertoni und Pisenti[7]) gefundenen Erscheinung, dass nach

---

[1]) Zentralbl. f. innere Med. 1902.
[2]) Lehrb. d. Path. d. Stoffw. Berlin 1893.
[3]) Ueber Acetonurie und Diaceturie. Berlin 1885.
[4]) Zeitschr, f. klin. Med. Bd. 31. 1896.
[5]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 40. 1898.
[6]) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 23. 1897.
[7]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 23. 1887.

Einverleibung von Aceton bei Kaninchen und Hunden die Nierenalterationen sich auf die gewundenen Kanälchen beschränkten. Die Forscher ziehen nämlich hieraus den Schluss, dass das Aceton nicht mit dem Wasser zusammenfiltriert, sondern im normalen Zustand vom funktionierenden Epithel ausgeschieden wird. Ein gewisses Zusammengehen von Wasser- und Acetonmenge würde, wenn es einmal hervortritt, nicht sicher für die ausschwemmende Wirkung des Wassers sprechen, sondern es ist daran zu denken, dass Aceton und Wasser Zerfallsprodukte derselben Substanz, des Fetts, sind.

Was den Einfluss der Tageszeit auf die Menge des im Urin ausgeschiedenen Acetons betrifft, so stellte Rosenfeld[1]) fest, dass bei gemischter Kost sich die Menge des Acetons im Harn auf Tag und Nacht ziemlich gleichmässig verteilt. Weintraud[2]) fand bei der diabetischen wie bei der von ihm als physiologisch bezeichneten Acetonurie nach Entziehung von Kohlenhydraten im Nachturin bei weitem mehr Aceton als im Tagesurin. Die Acetonausscheidung ist nach ihm dann am grössten, wenn keine Nahrungsaufnahme erfolgte.

Auch Milian[3]) ist dieser Ansicht. Ich teile hier folgende an einem gesunden, normal ernährten, arbeitenden Mann von mir erhobenen Befunde mit:

Datum		Harnmenge	mgr Aceton darin	in %	mgr Aceton in d. Atemluft	mgr Gesamtausscheidung.
26.	Tag	1000	9,9	1,0	32,5	42,4
	Nacht	520	6,5	1,3	27,8	34,3
27.	Tag	1050	11,7	1,1	34,8	46,5
	Nacht	675	10,9	1,6	34,8	45,7
28.	Tag	1000	14,2	1,4	36,8	51,0
	Nacht	500	6,3	1,3	41,6	47,9
29.	Tag	800	9,8	1,2	27,8	37,6
	Nacht	850	11,4	1,3	32,5	43,9

Man wird aus diesen Zahlen keinen konstanten Unterschied in der Ausscheidung des Acetons beim normalen Menschen zwischen Tag und Nacht ableiten können. Auch Hirschfeld[4]) konnte keinen deutlich hervortretenden Einfluss der Tageszeit feststellen. Muskelarbeit hat nach ihm ebenfalls keine Wirkung auf die Acetonausscheidung.

[1]) Zentralbl. f. inn Med. 1895.
[2]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 34. 1894.
[3]) La Presse méd. 1899.
[4]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 28. 1895.

Menge unter pathologischen Verhältnissen

Wenn unter nicht physiologischen Verhältnissen die Menge des Acetons im ganzen zunimmt, so braucht diese Vermehrung nicht im Harn zum Ausdruck zu kommen, sondern kann allein das ausgeatmete Aceton betreffen. Wenn dagegen im Harn eine Vermehrung des Acetongehalts gefunden wird, so ist sie nicht etwa durch einen Fortfall des Acetons aus der Atemluft erklärt, es handelt sich nicht etwa um eine einfache Umkehrung der Ausscheidungsstätte, sondern es ist dann ein Plus von Aceton im Organismus entstanden und kommt durch die Nieren an die Aussenwelt. Ist die Acetonmenge im Harn, wenn pathologische Verhältnisse vorliegen, vermehrt und nimmt dann ab, so kann die Gesamtmenge durch Ansteigen der Atemluftmenge doch gleich hoch geblieben, ja gestiegen sein.

Aceton ist im Harn praeformiert

Es ist nun erst wieder in letzter Zeit und zwar von Arnold[1]) der Beweis erbracht, dass das Aceton im Harn nicht praeformiert sei, wie das früher schon z. B. Lähr[2]) behauptet hatte, und dass, da sich neben demselben stets Acetessigsäure nachweisen lasse, die Acetessigsäure in den Harn übergehe und nun andauernd Aceton abgebe. Der Begriff der Acetonurie, fährt Arnold fort, müsse fallen gelassen und durch den der Diaceturie ersetzt werden, da in allen Fällen der die Acetonreaktionen im nativen Harn gebende Körper nicht Aceton, sondern Acetessigsäure sei. Den Ausführungen Arnolds kann nun von vornherein der Vorwurf nicht erspart bleiben, dass er den Acetonnachweis nur mit der relativ unempfindlichen Legalschen Reaktion geführt hat. Ferner ist es mir nicht gelungen, wenn ich z. B. eine Hungeracetonkörperausscheidung erzeugte, gleich im Anfang, wenn die Acetonvermehrung sicher war, mit der Reaktion Arnolds Acetessigsäure nachzuweisen. Und drittens war es mir auch in ganz frischen Harnen möglich, neben der Acetessigsäure grosse Mengen Acetons nachzuweisen, während Arnold freies Aceton nur bei intensiver Diaceturie in Spuren findet. Ich glaube freilich, dass die Acetessigsäure im Harn dem Aceton schneller folgt, als wir es bislang annehmen, dass auch kleine Mengen von β-Oxybuttersäure schon im Harn sind, wenn die Acetessigsäure einigermassen nachweisbar ist; aber dass deswegen eine Acetonurie als solche nicht anzuerkennen sei, weil Acetessigsäure schon kürzere Zeit nach Auftreten des Acetons nachweisbar wird, darauf sind andere Autoren nicht eingegangen. Das Aceton muss aber doch auch schon deswegen im Blut praeformiert vorhanden sein, weil grosse

---

[1]) Zentralbl. f. inn. Med. 1900.

[2]) Allgem. Zeitschr. f. Psychiatrie. Bd. 42. 1885.

Mengen z. B. beim Diabetes den Körper durch die Lungen verlassen. Und wie erklärt sich Arnold die bei jeder auch noch so früh vorgenommenen Autopsie eines schweren Diabetes festzustellende Tatsache, dass die Organe stark nach Aceton riechen?

Aceton in der Atemluft

Wir sind damit auf den Punkt gekommen, in dem sich das Aceton von den beiden anderen Acetonkörpern, der Acetessigsäure und der β-Oxybuttersäure, unterscheidet, nämlich dass es infolge seiner Flüchtigkeit mehrere Ausscheidungsstätten hat und dass es dort gefunden ist, wo die beiden andern Acetonkörper bislang nicht nachgewiesen sind. So gehört es zu einem unabweislichen Postulat, dass, wenn wir eine Uebersicht über die Gesamtacetonausscheidung bekommen wollen, wir auch das aus den Lungen abgedunstete Aceton bestimmen müssen. Zu dieser Anschauung sind wir erst eben gelangt, während die Tatsache, dass Aceton auch durch die Exspirationsluft den Körper verlässt, so alt ist wie die Kenntnis von der Acetonurie, schon Petters und Kaulich haben in der Atemluft von Diabetikern Aceton konstatiert. Rupstein[1]) und Deichmüller[2]) hatten vor v. Jaksch bei manchen Diabetikern in der Atemluft einen Jodoform gebenden Körper gefunden, v. Jaksch[3]) stellte dann fest, dass bei Fiebernden dieser Körper auch die Reaktion Reynolds gab, konnte aber nicht mit Sicherheit behaupten, dass die Jodoform liefernde Substanz, welche bei Fiebernden in grösserer Menge vorhanden war als bei Gesunden, Aceton ist. Le Nobel[4]) jedoch glaubt nach seinen Untersuchungen, bei denen er die Gunningsche Reaktion verwandte, dass die jodoformbildende Substanz in der Atemluft Aceton sei, Hilger[5]) fand in der durch Eiswasser kondensierten Atemluft eines Diabetikers Aceton, doch ist seine Methodik des Acetonnachweises nicht einwandsfrei. Albertoni[6]) führte in den Magen von Hunden Aceton ein, leitete dann die exspirierte Luft in Wasser und erzeugte in diesem Wasser mit Lugolscher Lösung und Natronlauge einen reichlichen Jodoformniederschlag. Tappeiner[7]) macht die Angabe, dass von dem eingeatmeten Aceton die Hälfte wieder die Lungen verlässt. Reale[8]) liess den Patienten

[1]) Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1874.
[2]) In.-Diss. Göttingen 1881.
[3]) Ueber Acetonurie u. Diaceturie. Berlin 1885.
[4]) Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1884.
[5]) Ann. d. Chem. Bd. 195.
[6]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 18. 1884.
[7]) D. Arch. f. klin. Med. Bd. 34. 1884.
[8]) Rif. med. 1891 estratto.

in eine durch Kältemischung gekühlte Flasche atmen und konnte in der kondensierten Atemluft kräftige Acetonreaktion erzielen. Weintraud[1]) erwähnt von seinem Diabetiker, der keinen Zucker, aber grosse Mengen Acetonkörper ausschied, dass er dauernd Aceton ausatmete, es entstand stets Jodoform, wenn der Kranke durch einen Flaschenapparat mit Müllerschen Ventilen in eine alkalische Jodlösung atmete. Geelmuyden[2]) hat dann bestimmte Angaben über die Grösse der mit der Atemluft ausgeschiedenen Acetonmenge gemacht, er fand, dass 80—98 % des Gesamtacetons durch die Lungen den Körper verlassen. Diese hohen Zahlen sind wohl durch die Versuchsanordnung Geelmuydens bedingt, er verleibte das Aceton per os ein. Bei schwerer Inanition gibt Nebelthau[3]) Zahlen wie 0,03, 0,06, 0,19 und 0,495 g für das Atemluftaceton an. Er hat dann zuerst auf die Notwendigkeit hingewiesen, dass, da durch die Lungen so grosse und ausserdem so schwankende Acetonmengen ausgeschieden werden, bei Untersuchungen über die Bedeutung des Acetons als Stoffwechselprodukt die Exspirationsluft mehr als bisher berücksichtigt wird. Bei der Versuchsanordnung Nebelthaus liessen sich, wie er selbst angibt, Verluste nicht vermeiden, der Kranke atmete 20 Minuten in eine durch Eis gekühlte Vorlage mit Kalilauge und Jodjodkalium.

Die neueren Arbeiten über das Aceton in der Atemluft haben zunächst dazu gedient, die Methodik der Bestimmung zu verbessern, in dieser Beziehung habe ich sie unter der Rubrik „Acetonbestimmung in der Atemluft“ bereits angeführt, dann aber auch dazu, das Verhältnis des Acetons in der Atemluft zu dem im Urin unter normalen und pathologischen Verhältnissen zu klären. Neuerer Untersuchung wert scheint mir aber auch hier wie beim Urin die Frage, ob alles, was wir als jodoformbildende Substanz in der Atemluft finden, als Aceton anzusehen ist. Soweit die pathologischen Verhältnisse in Frage kommen, muss ich auf die einzelnen Formen der Acetonurie verweisen und bemerke hier nur, dass eine Vermehrung des Gesamtacetons im Urin nicht zutage zu treten braucht, dass sie uns, wie z. B. nach Einverleibung von Giften, Alkalien u. s. w. entgehen kann, wenn wir nur die Grösse der Acetonurie bestimmen. Der eigenartige Einfluss der Nahrungskohlenhydrate auf das Verhältnis zwischen Lungen-

[1]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. B. 34. 1894.
[2]) Zeitsch. f. physiol. Chem. Bd. 23. 1897.
[3]) Zentralbl. f. inn. Med. Bd. 18. 1897.

und Nierenaceton, der dem der Fette entgegengesetzt ist, kommt bei den verschiedenen Formen der Acetonkörperausscheidung zur Besprechung, er lässt sich kurz dahin charakterisieren, dass bei Fetteinschmelzung das Aceton des Urins überwiegt, dass, wenn aber der Energiebedarf durch Kohlenhydrate gedeckt wird, die Menge des Acetons in der Atemluft grösser ist als die des Urins.

Normale Grösse des Atemluftacetons

Enthält die Atemluft jedes Menschen jodoformbildende Substanz? das ist die wichtigste zunächst zu erörternde Frage. Müller[1]) und sein Schüler Rörig[2]) geben als Durchschnittsstundenwert an Atemluftaceton für den gesunden Menschen 2,3 mgr an. Müllers Werte schwankten zwischen 1,3 und 3,3 mgr pro hora. Zu den niedrigsten Werten möchte ich bemerken, dass mögliche Fehler bei der Titration schon dazu führen können anzunehmen, es seien 1,3 mgr Aceton pro hora ausgeschieden worden. So genau die Messinger-Huppertsche Titriermethode ist, Unterschiede von 0,1—0,2 ccm Thiosulfatlösung lassen sich bei Kontrollbestimmungen nicht vermeiden. 0,2 ccm Thiosulfatlösung auf 300 ccm des das Atemluftaceton enthaltenden Wassers, dessen Menge ja 1 Ltr. beträgt, geben für die Stunde 1,3 mgr Aceton. Ich kann demnach auf so kleine Werte kein grosses Gewicht legen, sie liegen innerhalb der Fehlergrenze der Methodik, es ist ja möglich, dass ich zu dieser Annahme gekommen bin, weil ich von dem 1 Ltr. des Wassers 3 Kontrollbestimmungen mit 300 ccm Oel machte, und dass ein Unterschied von 0,6 ccm Thiosulfatlösung, wenn man gleich das ganze Quantum titriert, nicht zu den möglichen Fehlern gerechnet werden kann. Jedenfalls habe ich bislang diesen kleinsten Werten keine grosse Beachtung schenken können. Warnen möchte ich auch davor, dass man einmal am Tage 20 Minuten atmen lässt und nun die Tagesmenge berechnet, ein kleiner Fehler multipliziert sich so mit 72. Zumal bei normalen Menschen kann man ruhig 2mal täglich $^1/_2$ Stunde atmen lassen. Schwarz[3]) gibt als Durchschnittswert für die Stunde 4,7 mgr an, erwähnt aber, dass er an einem Tage überhaupt kein Aceton in der Ausatmungsluft nachweisen konnte. Nach meinen Untersuchungen scheint es häufiger vorzukommen, dass man in der Atemluft keine jodormbildende Substanz findet, so im Beginn der Inanition, häufiger noch beim Diabetes, aber auch unter normalen Verhältnissen. Wird aber Aceton in der Atemluft

[1]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 40. 1898.
[2]) In.-Diss. Würzburg 1898.
[3]) Verhdlgn. d. 18. Kongr. f. inn. Med. 1900.

gefunden, so überwiegt beim gesunden normal ernährten Menschen immer die Menge desselben die des Urins; es verhält sich Atemluftaceton zu Harnaceton wie 2 : 1 oder wie Schwarz[1]) es ausdrückt, 68 % der Gesamtacetonmenge verlassen die Lungen. Das ist nach meiner Ansicht Folge der Ernährung mit Kohlenhydraten. Wie weit Erkrankungen der Lungen einen Einfluss auf die Ausscheidung des Acetons durch dieselben haben, entzieht sich noch unserer Kenntnis. Müller[2]) fand, dass ruhige Atmung niedrigere Werte gibt als beschleunigte, bei einer Diabetica mit Emphysem und diffuser Bronchitis, welche sehr beschleunigt und oberflächlich atmete, fand ich sehr häufig kein Aceton in der Atemluft. Eine gesetzmässige Tageskurve konnte Schwarz[1]) aus seinen Werten für Atmungsaceton beim schweren Diabetes nicht erkennen, oft hielt sich während des ganzen Tages die Ausscheidung des Acetons durch die Lungen auf demselben Niveau. Häufige unmotivierte Schwankungen in der Menge des Atemluftacetons kommen in pathologischen Zuständen oft vor.

Aceton im Blut

Wie die ersten Untersucher des Acetons dasselbe schon neben dem Harn auch in der Atemluft fanden, so füllten sie auch eine andere Lücke aus, indem sie das Aceton im Blut nachwiesen (Petters). Bei Fiebernden erkannte v. Jaksch das Aceton im Blut, indem das Destillat alle Acetonreaktionen gab. Magnus-Levy[3]) fand ebenfalls Aceton im Blut bei Diabetikern und zwar 0,1—0,3 %, Ruschhaupts[4]) Werte schwankten zwischen 0,177—1,04 %, sie stammen von Hunden, welche Acetondämpfe einatmeten. Bei Gesunden ist Aceton im Blut bislang nicht nachgewiesen. Der früher umgrenzte klinische Begriff der Acetonaemie lässt sich nicht charakterisieren, die von den Autoren geschilderten Symptome derselben wurden nicht durch das Aceton herbeigeführt, sondern führten selbst zur Bildung der Acetonkörper, eine pathologische Wirkung übt das Aceton in den vorkommenden Mengen beim Menschen nicht aus, und es ist nicht erwiesen, dass bei den von denjenigen Autoren, welche den Begriff der Acetonaemie zu stützen suchten, angezogenen Krankheitsbildern mehr Aceton im Blut kreiste als z. B. beim schweren Diabetes, der keines der acetonaemischen Symptome darbietet.

Aceton im Schweiss

Devoto[5]) hat 300—500 ccm Schweiss mit 6—10 ccm 50 %iger

[1]) Verhdlgn. d. 18. Kongr. f. inn. Med. 1900.
[2]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 40. 1898.
[3]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 42. 1899.
[4]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 44. 1900.
[5]) Riv. gener. ital. di clin. med. 1890 Nr. 14.

Schwefelsäure versetzt, dann bis zur Hälfte destilliert, das Destillat nach Hinzufügung von 3—4 ccm 12 %iger Schwefelsäure nochmals destilliert und dies letzte Destillat mit der Liebenschen und Legalschen Reaktion geprüft. Beide Reaktionen waren positiv in 2 Fällen von Malaria, einem von Typhus und bei einem von Diabetes. Nur die Liebensche Reaktion war positiv bei 2 mit Fleischkost ernährten Rekonvaleszenten. Auch mit dem Destillat des Schweisses Gesunder hat Devoto, indem er 2 Liter destillierte, die Liebensche Reaktion allein erzielt, die Legalsche war sehr zweifelhaft. Müller[1]) verabreichte Gesunden 3—4 g Aceton per os, gewann, indem er die Arme luftdicht mit Guttaperchapapier mehrere Stunden einhüllte, den Schweiss und erzeugte in dem Schweiss selbst deutliche Jodoformbildung, die aber schwächer war im Destillat, in der Hauptsache also nicht durch Aceton bedingt schien. Ebenso verhielt sich der Schweiss Gesunder, denen kein Aceton gereicht war. Durch Aenderung der Versuchsanordnung gelang es ihm, alle Hautabscheidungen abzusaugen, nachdem er vorher Aceton per os eingeführt hatte. Nachdem die von der Haut abgesogene Luft durch Wasser 30 Minuten durchgestrichen war, liess sich in dem Wasser kein Jodoform nachweisen. Müller setzte sich dann selbst unter die grosse zylindrische Blechdose, sog die Luft eine Stunde lang durch und fand eben erkennbare Jodoformausscheidung. Müller schliesst, dass durch die Haut nur eine äusserst geringe Acetonausscheidung stattfindet, die bei quantitativen Untersuchungen vernachlässigt werden kann.

Aceton im Verdauungstraktus

Schuman-Leclercq[2]) wies in 20 ccm Speichel bei Inanition 4,5—5,5 mg Aceton nach, bei gemischter Kost ergab die Destillation nur 0,7. v. Jaksch[3]) hat im Magen Spuren acetonähnlicher Substanzen gefunden, er gibt aber zu, dass sowohl unter normalen als unter pathologischen Verhältnissen Aceton in erheblicher Menge im Magen nicht gebildet wird, und stellt sich damit in Gegensatz zu den ersten Untersuchern des Acetons, die annahmen, dass das Aceton abnormen Gärungsverhältnissen im Darm seine Entstehung verdanke. v. Jaksch hat das Aceton aus faeces rein dargestellt, er benutzte 27 kg, die durch Destillation erhaltene Flüssigkeit siedete bei 56°, gab sämtliche Acetonreaktionen, vereinigte sich mit Natriumbisulfit zu einer kristal-

[1]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 40. 1898.
[2]) Wien. klin. Woch. 1901. Nr. 10.
[3]) Ueber Acetonurie und Diaceturie. Berlin 1885.

linischen Verbindung. Der Zusammenhang zwischen pathologischen, zur vermehrten Acetonurie führenden Prozessen und den Mengen des in den faeces gefundenen Acetons war nicht durchsichtig, v. Jaksch fand faeces hochfiebernder Kranker, die sehr geringe Acetonmengen enthielten. Weder in den faeces noch im Mageninhalt konnte Baginsky[1]) bei Kindern mit Dyspepsieen Aceton nachweisen, ausser in einem Falle. Lorenz[2]) hat sich wohl am eingehendsten mit dem Aufsuchen von Aceton im Magen- und Darminhalt befasst, hat er doch auf seine Befunde hin, wie wir im Kapitel „Acetonkörper bei Digestionsstörungen" noch näher ausführen werden, Unterschiede zwischen den primären Magen- und Darmerkrankungen, bei denen mit ziemlicher Regelmässigkeit Aceton im Erbrochenen und den Exkrementen gefunden wurde, und den sekundären, zumeist nervösen Magenerkrankungen, bei denen Aceton im Magendarminhalt zu den Seltenheiten gehört, herausfinden wollen. Uns interessiert an dieser Stelle nur, dass er Reynolds, Gunnings und Penzoldts Reaktion benutzte, dass in 2 Fällen die Proben im Destillate des Mageninhaltes stärker ausfielen als in dem des Harns, dass sich im Erbrochenen starke Acetonmengen nachweisen liessen. In den Exkrementen fanden sich bei Magenerkrankungen deutliche Mengen Acetons, grössere bei den Gastroenteritiden, starke bei der Darmokklusion und der Perityphlitis, sehr hohe bei Taenienerkrankung. Je nach dem Orte der stärkeren Erkrankung schien einmal mehr Aceton im Magen-, ein andermal im Darminhalt vorzukommen. Die Acetonmengen, das betont Lorenz, waren meist gering. v. Noorden[3]) fand ebenfalls Aceton in stagnierendem Mageninhalt, er hält es für ungewiss, ob das so entstehende Aceton eine quantitativ beachtenswerte Rolle spielt. Savelieff[4]) glaubt mit Penzoldt, dass das Vorkommen von Aceton im Magen sehr selten ist. Die Angaben Nebelthaus[5]) über den Acetongehalt von Erbrochenem und Fäces sind die ersten quantitativen, sie verdienen daher etwas eingehendere Wiedergabe. Es handelte sich um schwere hysterische Inanition mit Ausscheidung von Aceton, Acetessigsäure und β-Oxybuttersäure im Harn. An den einzelnen Tagen wurden im Erbrochenen gefunden 0,027—0,03—0,021 g Aceton. Nebelthau bezeichnet diese doch immer-

[1]) Arch. f. Kinderheilk. Bd. 9. 1887.
[2]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 19. 1891.
[3]) Lehrb. d. Pathol. d. Stoffw. 1893.
[4]) Berl. klin. Woch. 31. 1894.
[5]) Zentralbl. f. inn. Med. 1897.

hin ziemlich bedeutenden, wenn auch bei der grossen Gesamtmasse von ausgeschiedenen Acetonkörpern wohl stark zurücktretenden Mengen von jodoformbildender Substanz als Aceton; mir will scheinen, dass das gerade beim Mageninhalt seine Bedenken hat. In den Fäces einer grösseren Anzahl von Tagen, wie vieler, ist nicht angegeben, fand sich eine Acetonmenge von 0,103 g. Geelmuyden[1]) gibt an, dass man bei Aufstellung einer Acetonbilanz die geringen Mengen im Stuhl vernachlässigen könne, und Schwarz[2]) sagt: „eine Beteiligung des Darmes an der Acetonausscheidung findet erwiesenermassen nicht statt". Magnus-Levy[3]) fand zweimal beim Coma Aceton im Stuhlgang, aber weniger als in den Geweben.

Es scheinen demnach im Magendarminhalt kleine Mengen Acetons unter pathologischen Verhältnissen vorzukommen, ja vielleicht bei längerer Kotstauung in den Fäces höhere Werte erreicht werden zu können, aber eine wesentliche Bedeutung als Ausscheidungs- geschweige denn als Bildungsstätte kann nach diesen Angaben der Autoren der Magendarmtraktus nicht gewinnen. Es könnten ja allerdings die Vorstufen des Acetons reichlicher gefunden werden, wir kommen später auf diesen Punkt.

Wenn das Aceton im Blut, in so vielen Exkreten nachgewiesen wurde, so ist es verständlich, dass aus den Organen ebenfalls Aceton sich gewinnen lässt. Mit diesen Untersuchungen, wohl als zu naheliegend, haben sich wenige Autoren befasst, doch ist es immerhin von Bedeutung, dass v. Jaksch[4]) aus Leber, Milz und Darm von Kranken, die unter hohem Fieber gestorben waren, Destillate gewann, welche sämtliche Acetonreaktionen gaben, und dass Magnus-Levy[3]) in Gehirn und Muskeln 9—30 mg auf 100 g nachwies.

Vorkommen von β-Oxybuttersäure und Acetessigsäure

Es liegt in der Eigenschaft dieser Körper, dass sie an vielen Stellen vermisst werden, an denen das Aceton vorkommt, und es beruht auf der leichten Veränderlichkeit der Acetessigsäure, dass ihr Nachweis in Organen auf grössere Schwierigkeiten stösst als der der β-Oxybuttersäure. Es ist daher wohl möglich, dass die Befunde mancher Autoren, nach denen im Blut, den Organen u. s. w. Aceton gefunden wurde, auf Acetessigsäure zum Teil bezogen werden müssen. Der Harn enthält erst Acetessigsäure, wenn die Aceton-

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 23. 1897.
[2]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 40. 1898.
[3]) „ „ „ „ „ „ Bd. 42. 1899.
[4]) Ueber Acetonurie und Diaceturie. Berlin 1885.

mengen ansteigen; wie ich schon oben auseinandersetzte, sind wir nicht berechtigt nur eine Diaceturie anzunehmen. Während es zweifelhaft erscheint, ob alle in normalen Harnen gefundenen Jodoform bildenden Substanzen auf Aceton bezogen werden müssen, ist es durchaus nicht erwiesen, dass ein normaler Urin Acetessigsäure geschweige denn β-Oxybuttersäure enthält. Das Auftreten der beiden Säuren bedeutet, dass die den anomalen Fettumsatz veranlassenden Momente, wie Fehlen der Kohlenhydrate, toxischer Fettzerfall, eine Oxydationsstörung oder in verschiedenen Kombinationen mehrere dieser Einzelfaktoren zusammen in verstärktem Masse wirken. Es ist hervorzuheben, dass nicht bei jedem Menschen dieselbe Menge Acetons ausgeschieden wird, wenn Acetessigsäure nachweisbar ist, dass zwar bei grossen Acetonmengen im Harn auch das Vorhandensein von Acetessigsäure wahrscheinlich ist, dass aber Angaben über eine Normalmenge von Aceton, bei der auch Acetessigsäure auftritt, mit Vorsicht aufzunehmen sind. So gibt Hirschfeld[1]) an, dass die Gerhardtsche Reaktion auf Acetessigsäure positiv wird, wenn der Harn im Liter ungefähr 0,3 g Aceton enthält. Das bestätigt aber Schuman-Leclercq[2]) nicht. Nach Magnus-Levy[3]) treten wirklich grosse Mengen von Aceton über 1 g erst auf, wenn schon grosse Quantitäten β-Oxybuttersäure im Harn erscheinen. Acetessigsäure kommt ebensowenig im Harn vor ohne Aceton wie β-Oxybuttersäure ohne Acetessigsäure. Ist die Acetessigsäure deutlich im Harn nachweisbar, so lassen sich auch deutlich erkennbare Mengen von β-Oxybuttersäure bestimmen. Bekanntlich ist die Acetessigsäure von Deichmüller und Tollens[4]), die β-Oxybuttersäure von Külz[5]) und Minkowski[6]) zuerst im Harn nachgewiesen.

Im Blut hat v. Jaksch die Acetessigsäure nicht nachweisen können, ebensowenig in den Organen weder unter physiologischen noch unter pathologischen Verhältnissen, er schüttelte die zerschnittenen Organe von Tieren mit durch Schwefelsäure angesäuertem Aether aus und versetzte den Aetherextrakt mit Eisenchlorid. Min-

---

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 28. 1895.

[2]) Wien. med. Woch. 1901.

[3]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 42. 1899.

[4]) Annal. d. Chem. 209. 1881. Arch. f. klin. Med. Bd. 28. 1881.

[5]) Zeitschr. f. Biol. Bd. 20. 1884.

[6]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 18. 1884. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1884.

kowski[1]) wies über 2,2 g pro mille β-Oxybuttersäure im Blut nach. Bei einem an Diabetes verstorbenen Patienten mit Aceton und β-Oxybuttersäure im Harn hat Hugounenq[2]) 4,27 g β-Oxybuttersäure im Blut nachgewiesen, die Menge erreichte die im Harn gefundene von 4,48 g fast. Lorenz[3]) hat sich darüber, ob Acetonvorstufen im Magen- und Darminhalt vorkommen, kein Urteil bilden können. Magnus-Levy[4]) isolierte aus Leber, Milz, Muskeln und Blut bei im Coma diabeticum Verstorbenen 1,5—2,2 pro mille β-Oxybuttersäure. Auch im Mageninhalt konnte er durch Feststellung der Linksdrehung und des Schmelzpunktes der Krotonsäure β-Oxybuttersäure identifizieren, im Darminhalt fand er sie nicht. Dass im Blut bei der Inanition, auch wenn nur Aceton ausgeschieden wird, die Säuren kreisen, konnte ich wahrscheinlich machen, indem ich eine geringe Zunahme des Blutgefrierpunktes am 3. Tage völliger Inanition und eine Abnahme der Alkaleszenz feststellte.

5. Der Ort der Entstehung.

Wir werden erst dann ein Organ als die Bildungsstätte der Acetonkörper ansehen können, wenn es uns gelingt, in diesem die Vorstufen des Acetons in grösserer Menge als in andern Organen zu finden, wenn wir auf den Ablauf der Acetonkörperausscheidung von einem bestimmten Organ aus einen unverkennbaren Einfluss ausüben können oder wenn alle klinischen Zeichen, unter denen es zur Entstehung der Acetonkörper kommt, uns auf ein Organ besonders hinweisen. Ich habe diese Gründe, welche die Annahme berechtigt erscheinen lassen könnten, dass ein Organ für die Acetonkörperentstehung verantwortlich zu machen ist, gleich ihrer Bedeutung nach geordnet und wende mich jetzt zur Beantwortung der Frage: Wie weit hat die Acetonkörperforschung bislang diese Gründe zu stützen vermocht?

In keinem Organ ist soviel β-Oxybuttersäure oder Acetessigsäure gefunden, dass diese Menge nicht ebensogut durch das Blut dorthin gelangt und zur Ausscheidung gekommen sein kann, das gilt speziell vom Magendarmtraktus; in keinem Organ hat sich ein solches Mass an Acetonkörpern nachweisen lassen, dass wir dies Organ als die

---

[1]) Mitteil. aus d. Königsberg. med. Klinik 1888.
[2]) Compt. rend. soc. biol. 1887.
[3]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 19. 1891.
[4]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 42. 1899.

Quelle der in den übrigen gefundenen Mengen ansehen könnten. Ich glaube, das geht mit Sicherheit aus den im Kapitel „Das Vorkommen der Acetonkörper" gemachten Angaben hervor. Man hat nun geltend machen wollen, dass der Ausgleich der Mengen ein so schneller sei, dass speziell die Resorption aus dem Magendarmkanal so rasch vor sich gehe, dass am Ort der Bildung grössere Quantitäten der betreffenden Säuren nicht gefunden zu werden brauchten. Man hat auf die schnelle Resorption der Kohlenhydrate z. B. vom Verdauungstraktus aus hingewiesen. Dem möchte ich jedoch entgegenhalten, dass so schnell wie diese die β-Oxybuttersäure aus demselben wohl nicht verschwinden kann. Wir sind gewiss noch nicht am Ende dieser Untersuchungen, jedenfalls lassen uns aber die bis jetzt erhobenen Befunde im Stich, wenn wir nach dem überwiegenden Vorkommen von β-Oxybuttersäure und Acetessigsäure die Quelle der Acetonkörper in ein bestimmtes Organ verlegen wollten.

Es unterliegt keinem Zweifel, dass die Vorgänge im Magendarmkanal für die Entstehung der Acetonkörper von grosser Bedeutung sind. Kohlenhydrate per os einverleibt setzen in ganz kurzer Zeit und zwar anscheinend verschieden stark, je nach der Schnelligkeit, mit der sie resorbiert werden, die Ausscheidung der Acetonkörper herab, letztere werden nicht weiter gebildet. Diese Wirkung bleibt aber aus, wenn die Kohlenhydrate nicht per os einverleibt werden, das hat zuerst Müller [1]) gezeigt. Er hat bei 3 Gesunden, welche nach Kohlenhydratenthaltung reichliche Mengen von Aceton ausschieden, Zucker per rectum eingeführt und fand die einverleibten Zuckermengen ganz unwirksam, während die gleiche oder kleinere Kohlenhydratmenge per os eine deutliche Verminderung der Acetonausscheidung herbeiführte. Müller schliesst, dass die Kohlenhydrate nur dann hemmend auf die Acetonbildung wirken, wenn sie in normaler Weise den Magendarmkanal passieren, da die Resorption des Zuckers auch vom rectum aus stattfindet. Schuman-Leclercq [2]) hat bestätigt, dass intrarektal einverleibte Kohlenhydrate nicht acetonvermindernd wirken, doch glaube ich, dass der zu lange dauernde Aufenthalt der Zuckerklysmen, welcher zu Darmstörungen Veranlassung gab, die Beweiskraft seiner Versuche beeinträchtigt. Müller andrerseits behielt die Zuckerklysmen nur 2 Stunden bei sich, und es wird die Frage beantwortet werden müssen, ob in dieser Zeit vom Rectum aus die Zuckermengen ebenso schnell resorbiert und auf den Fettstoff-

[1]) Verhdlgn. des 16. Kongr. f. inn. Med. 1898.
[2]) Wien. klin. Wochenschr. 1901.

wechsel wirksam werden können wie per os einverleibte. Die Schnelligkeit der Resorption ist — natürlich neben der Ausnutzbarkeit — für die acetonvermindernde Wirkung von grosser Bedeutung, wie wir zeigen werden (s. S. 76), dieselbe kann aber vom Rectum aus bei 2stündigem Aufenthalt nicht so gross sein, wie wenn die Kohlenhydrate den oberen Teil des Verdauungstraktus passieren. Reach[1]), der sich neuerdings mit diesem Gegenstand befasst hat, bestätigt das vollkommen, er kommt zu folgenden Schlüssen: „Aus Zuckerklysmen wird sicher eine gewisse Menge Zuckers resorbiert, die bei rektaler Applikation resorbierte Menge bleibt aber hinter der bei gleich grosser oraler Gabe aufgesaugten meist sehr erheblich zurück, die Resorption von Zucker ist bei Verabreichung per rectum langsamer als bei solcher per os". Diese Anschauungen, denen ich mich voll und ganz anschliessen möchte, müssen dazu auffordern, die Ansicht, es wirkten Kohlenhydrate im Dickdarm ganz anders auf die Acetonkörper als solche im Magen, weiterer Nachprüfung zu unterziehen. Herr Priv.-Doz. Dr. Bendix teilt mir mit, dass er bei einer impermeablen carcinomatösen Ösophagusstriktur durch rektale, je einmalige Einverleibung von 50 g Lävulose, 50 g Rohrzucker, 50 g Xylose und 100 g Traubenzucker jedesmal die ziemlich stark vorhandene Legalsche Reaktion prompt zum Schwinden oder zur deutlichen Abnahme bringen konnte. Jedenfalls scheint es mir bei der bislang beobachteten Versuchsanordnung nicht berechtigt, den Satz, dass Kohlenhydrate vom Magendarmtraktus aus stark acetonvermindernd wirken, dahin zu beschränken, dass diese Wirkung nur eintritt, wenn dieselben per os gegeben werden. Werden die Kohlenhydrate langsamer und in geringerer Menge resorbiert vom Dickdarm aus, so müsste man grössere Mengen Zuckers per rectum einverleiben, das aber scheitert an der Unmöglichkeit, die Klistiere mit viel Zucker längere Zeit bei sich zu behalten. Es ist doch auch a priori gar nicht einzusehen, warum die Kohlenhydrate, wenn sie wirklich ebenso schnell resorbiert werden im Dickdarm wie im Magen und Dünndarm, vom Rectum aus einverleibt anders wirken sollten, da sie doch vom Darm aus dieselben Wege gehen wie per os gegeben.

Anders liegen jedoch die Verhältnisse, wenn man wie ich[2]) es zuerst tat, der Frage, wie hängt der acetonvermindernde Einfluss der Kohlenhydrate mit ihrem Aufenthalt im Verdauungstraktus zusammen,

---

[1]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 47. 1902.

[2]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 38. 1899.

dadurch beizukommen sucht, dass man die Kohlenhydrate subkutan beibringt. Aber auch meine Versuche bedürfen noch einer Nachprüfung mit verbesserter Versuchsanordnung, denn mir erscheinen die von mir subkutan einverleibten Traubenzuckermengen zu klein. Man tut besser die Versuche bei gleichen Inanitionswerten anzustellen, wie die sind, bei denen die zum Vergleich gegebenen per os einverleibten Kohlenhydrate ihre Wirkung ausüben, als wie ich bei reiner Eiweisskost. Meine Versuche haben einen vermindernden Einfluss des subkutan beigebrachten Traubenzuckers nicht erweisen können. Unterstützend können allerdings hier meine Versuche[1]) angeführt werden, aus denen hervorging, dass auch 100 g Olivenöl nicht imstande sind eine Acetonurie in die Höhe zu treiben, wenn sie subkutan einverleibt werden, trotzdem z. B. du Mesnil de Rochemont[2]) nachwies, dass subkutan beigebrachtes Oel in 2—3 Tagen dem Körper zugute kommt. Auch Geelmuyden[3]) hatte vor mir festgestellt, dass Buttersäure unter die Haut gebracht von keinem oder nur geringem Einfluss ist. Und wenn auch weitere Versuche in dieser Richtung sehr erwünscht erscheinen, so möchte ich doch vorläufig glauben, dass die Wirkung von Kohlenhydraten und Fetten auf die Entstehung der Acetonkörper nur dann möglich erscheint, wenn sie sich im Magendarmkanal aufhalten. Damit ist aber natürlich nicht die Entstehung der Acetonkörper im Darm erwiesen.

Man hat dann weiterhin versucht auf die Vorgänge im Darm durch Abführ- und Stopfmittel einzuwirken und den Einfluss dieser Vorgänge auf die Acetonkörperbildung zu erkennen. Ich halte diese Idee nicht gerade für eine glückliche, die komplizierten Verhältnisse bei der Wirkung dieser Mittel machen es wahrscheinlich, dass die gewonnenen Resultate nicht eindeutig ausfallen. Zudem ist zu bedenken, dass manche dieser Mittel infolge ihrer toxischen Eigenschaften die Acetonkörper vermehren können, auch wirken z. B. die Abführmittel ja nicht einfach Kot entfernend, es schliessen sich an diese Wirkung Veränderungen der Resorption der Nährstoffe, Wasserentziehung u. s. w., so dass es nicht möglich erscheint auf diese Weise festzustellen, ob die Stagnation des Darminhalts und die damit verbundenen Fäulnis- und Gärungserscheinungen auf das Aceton einen Einfluss ausüben. Hirschfeld[4]) hat einem Patienten, der

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 38. 1899.
[2]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 60. 1898.
[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 23. 1897.
[4]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 28. 1895.

täglich zweimal zu Stuhl ging, an zwei Versuchstagen zweimal 15 Tropfen Opiumtinktur gegeben und dadurch die Entleerung verhindert; die Acetonurie wies nach ihm jedoch keine Aenderung auf, ebensowenig wie bei einem anderen Patienten, der nach Gebrauch von Karlsbader Salz viermal dünnflüssige Entleerungen hatte. Meyer[1]) verabreichte Kalomel und sah danach eine Abnahme der Acetonurie, ja ein Verschwinden der Eisenchloridreaktion an einem Tage, er hält eine acetonvermindernde Nachwirkung bei Kalomel nicht für ausgeschlossen und meint, es sei vielleicht statthaft, diese Wirkung mit verminderter Darmfäulnis in Zusammenhang zu bringen; Durchfälle bestanden schon vor der Kalomelgabe. Die Antiseptica der aromatischen Reihe Salol und Benzol bewirkten eher eine Steigerung der Acetonausscheidung und der Linksdrehung, aber das Benzonaphtol scheint acetonvermindernd zu wirken. Lüthje[2]) fand, dass die Acetonausscheidung durch Darreichung von Kalomel gar nicht beeinflusst wurde, ebenso schwand die Eisenchloridreaktion nicht, und er meint, dass sein Versuch die intestinale Entstehung des Acetons unwahrscheinlich macht. Auch ich glaube, dass man ihm in Hinsicht auf alle mitgeteilten Versuche beistimmen kann, dass man sogar behaupten darf, es ist auf diesem Wege, d. h. durch Beeinflussung der Vorgänge im Darm in Bezug auf Entleerung und Fäulnis unmöglich ein Urteil über den Ort der Acetonbildung zu gewinnen.

Acetonurie nach Pankreasfütterung

Wenn wir von der Beeinflussung der Acetonkörperausscheidung durch bestimmte Organe sprechen, so dürfen wir die Versuche nicht vergessen, in denen man durch Verfütterung von Pankreas auf Glykosurie und Acetonurie einzuwirken versuchte. Nachdem Sandmeyer[3]) an Tieren, die er durch Pankreasexstirpation diabetisch machte, durch Zufuhr von rohem Pankreas eine Zucker- und Aceton- resp. Acetessigsäurevermehrung erzeugt hatte, hat Meyer[1]) an einem Diabetiker mit β-Oxybuttersäure-, Acetessigsäure- und Acetonausscheidung diese Versuche wiederholt. Ich muss nun gleich von vornherein bemerken, dass dieser Patient sich nicht als besonders günstig für die Anstellung dieser Versuche erweist, da es zu schwer ist, bei der Ausscheidung aller Acetonkörper einen Einfluss auf dieselben zu erkennen. Meyer fand in zwei Versuchen einen verspäteten Eintritt der Glykosurie und gibt als merkwürdig an, dass die Acetonurie dagegen jedesmal schon am zweiten Versuchstage vermehrt war. Mir fiel sofort die Aehnlich-

[1]) In.-Diss. Strassburg 1895.
[2]) Zentrbl. f. inn. Med. Bd. 20. 1899.
[3]) Zeitschr. f. Biol. Bd. 31.

keit dieser Verhältnisse mit denen bei der Narkose, vor allem aber mit denen beim Diabetes auf, wenn derselbe durch Narkose oder Fieber beeinflusst wird; sie besteht in dem Alternieren zwischen Glykosurie und Acetonurie, das auch aus den Versuchen Meyers hervorgeht. Wenn, wie ich bei Besprechung der Acetonurie nach Narkosen ausführen werde, ein normaler Mensch nach der Narkose Zucker ausscheidet, so ist das sonst meist in reichlicher Menge vorhandene Aceton nach der Narkose nicht nachweisbar, tritt dagegen auf, wenn die Glykosurie verschwunden ist. Nach der Narkose des Diabetikers steigen zuerst die Acetonkörpermengen gewaltig an, sobald sie verschwunden sind, wächst die Zuckermenge stark; ich habe das im Kapitel „diabetische Acetonkörperausscheidung" durch Versuche belegt. Tritt Fieber zum Diabetes, so sinkt sehr häufig die Zuckermenge, während die Acetonkörperausscheidung ansteigt. Ferner lässt sich zwischen diesen Resultaten nach Pankreaseinverleibung und denen nach Thyreoideagebrauch eine naheliegende Parallele ziehen, denn nach Schilddrüsenfütterung tritt ebenfalls, wie ich [1]) zuerst zeigte, eine Acetonvermehrung auf, die Glykosurie nach Thyreoideaeinverleibung ist ebenfalls häufig genug festgestellt. Und was ist all diesen Zuständen, dem Fieber, der Narkose, der Schilddrüsenfütterung gemeinsam? Doch wohl eine Giftwirkung, und ich bin daher sehr geneigt die Versuche Meyers im gleichen Sinne zu deuten, zumal eine genügende Erklärung für diese Verhältnisse mir weder von Sandmeyer noch von Meyer gefunden zu sein scheint. Es lag mir hier nur daran zu zeigen, dass, den ganz gleichen Verhältnissen bei anderen Zuständen nach zu urteilen, wir in dem Verhalten des Acetons und Zuckers nach Pankreaseinverleibung keinen spezifischen Einfluss eines Organs auf die Acetonkörperentstehung zu erkennen brauchen. Die berührten interessanten Verhältnisse bedürfen entschieden weiterer Klärung.

Wir kommen zum dritten Punkt, ob nämlich alle klinischen Zeichen, unter denen es zur Entstehung von Acetonkörpern kommt, uns auf ein bestimmtes Organ als Ort der Entstehung hinweisen. Wenn man diesen Punkt berührte, so wurde natürlich die Acetonurie bei Digestionsstörungen als Beispiel dafür herangezogen, dass das Aceton im Magendarmtraktus entstehen könne. Nun hat aber gleich Lorenz [2]), der Entdecker dieser Form von Acetonkörperausscheidung, angegeben, dass, mit Ausnahme der Magendilatationen vielleicht, sonst überall die Acetonmenge im Magendarminhalt gegenüber der

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd, 38. 1899.
[2]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 19. 1891.

im Harn ausgeschiedenen zu gering war, als dass man die Bildung des Acetons im Darmkanal selbst anzunehmen berechtigt wäre. Dass der Inhalt des Magendarmtraktus von grosser Bedeutung für das Zustandekommen der Acetonkörper ist, haben wir bereits zugegeben, und so ist es verständlich, dass die Digestionsstörungen, am Inhalt ändernd, diesen Einfluss erkennen lassen müssen. Wie aber im Kapitel „Acetonkörperausscheidung bei Digestionsstörungen" ausgeführt ist, leidet bei dieser Form der Acetonurie durch Appetitlosigkeit, Erbrechen, Durchfälle der Ersatz des zerfallenden Körperfettes so sehr, dass wir berechtigt sind den grössten Teil der bei Dyspepsien gefundenen Acetonwerte auf Rechnung der Inanition zu schieben, so dass dieser Teil von Acetonurie, wie Hirschfeld[1]) fand, durch Kohlenhydrate zu beseitigen ist, während doch die Dyspepsie an und für sich durch die Einführung der Kohlenhydrate nicht gehoben werden kann. Gewiss weisen die Symptome, unter denen die Acetonurie bei Digestionsstörungen zustande kommt, auf die Wichtigkeit der Verhältnisse im Magendarmtraktus für die Acetonkörperentstehung hin, aber nur insofern, als der Verdauungskanal bei dem Ersatz zerfallender Körpersubstanz allein in Frage kommt. Die alte Ansicht von Petters und Kaulich, dass das Aceton durch Gärung der Kohlenhydrate im Magen entstehe, ist ja nicht unbedingt widerlegt, dass aber der Inhalt des Verdauungstraktus zu den grossen Mengen von Acetonkörpern einen nennenswerten Beitrag liefern kann, ist nicht erwiesen. Was haben die anderen Formen der Acetonurie, die nach Narkosen, die diabetische, die febrile mit den Vorgängen in einem bestimmten Organ zu tun? Und eine Form der Acetonurie, wohl die bedeutendste, die Inanitionsacetonurie, spricht entschieden gegen eine Entstehung im Darm, denn man wird doch kaum die sich immer mehr steigernden, grossen Mengen der Acetonkörper in der Inanition aus dem absolut geringen Inhalt des Magendarmtraktus im Hunger entstehen lassen können.

Schlüsse

Ich halte es demnach für unumstösslich, dass die Bildungsstätte der Acetonkörper nicht in einem bestimmten Organ gesucht werden darf, sondern dass überall, wo Fett zerfällt, auch Aceton entstehen kann. Die geringen im Magendarmtraktus gefundenen Mengen können dahin, ebenso wie zu den übrigen Organen, auf dem Wege des Blutes gelangt sein, da eine Ausscheidung in den Darm uns eine geläufige Anschauung ist.

---

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 28. 1895.

Wenn wir daher zusammenfassen, so hat erstens kein Organ solche die der andern überwiegenden Mengen von Acetonkörpern aufzuweisen, dass es aus diesem Grunde als Ort der Bildung angesehen werden könnte. Die meisten klinischen Formen der Acetonkörperausscheidung haben zweitens mit der Erkrankung eines einzelnen Organs nichts zu tun. Der bedeutende Einfluss der Verhältnisse im Magendarmkanal kommt schliesslich für die Bildung der Acetonkörper nnr insofern in Betracht, als sein Inhalt für den Ersatz zerfallenden Körperfettes dient. Wenn diese Ersatzstoffe auf einem andern Wege einverleibt werden, scheint ihr Einfluss auf die Bildung der Acetonkörper auszubleiben.

Beziehungen zum Eiweiss.

Guckelberger[1]) hat Kasein mit Braunstein und Schwefelsäure versetzt und einen Körper erhalten, den er mit der Bezeichnung „Aldehyd der Metacetonsäure" (Name für Propionsäure) belegt. v. Jaksch[2]) zieht aus den Analysen und dem Resultat der Dampfdichtebestimmung den Schluss, dass der erhaltene Körper Aceton war, obwohl mir scheint, als ob die Angaben Guckelbergers mit der Annahme v. Jakschs nicht alle in Einklang zu bringen sind, so z. B. die über Siedepunkt, über Dampfdichte. v. Jaksch[2]) hat reines Eieralbumin, Fibrin und Hemialbumose mit oxydierenden Substanzen behandelt und sich überzeugt, dass eine Reihe flüchtiger Körper entsteht, unter ihnen auch Aceton. Nach Cotton[3]) kann man Aceton erhalten durch Behandlung von Fetten, Kohlenhydraten und Eiweisskörpern wie Gelatine, Fibrin, Kasein mit Wasserstoffsuperoxyd, Cotton überträgt aber nicht wie v. Jaksch[2]) diese Befunde auf den Organismus. Das tun jedoch Blumenthal und Neuberg[4]), welche Gelatine mit Eisensalzen und Wasserstoffsuperoxyd oxydierten, aber es bedurfte erst des Kochens, um das p-Nitrophenylhydrazon darzustellen. Schwarz[5]) konnte dagegen mit einer 0,1 %igen Acetonlösung auf Zusatz von p-Nitrophenylhydrazin in essigsaurer Lösung nach wenigen Sekunden in der Kälte Kristalle ausfallen sehen, und kommt zu dem Schluss, dass die danach vorhanden gewesenen geringen Acetonmengen in den Versuchen von Blumenthal und Neuberg Verunreinigungen der

[1]) Ann. d. Chem. u. Pharm. Bd. 64. 1847.
[2]) Ueber Acetonurie und Diaceturie. Berlin 1895.
[3]) Journ. de pharm. et de chim. Serie VI. Bd. X.
[4]) Deutsch. med. Woch. 1901 u. Hofmeisters Beitr. 1902.
[5]) Deutsch. med. Woch. 1901.

benutzten Gelatine ihren Ursprung verdanken. Schwarz hat in zwei Versuchen mit Gelatine, Wasserstoffsuperoxyd und Eisensalzen kein Destillat erhalten können, welches die Stocksche Reaktion oder beim Kochen mit p-Nitrophenylhydrazin Kristalle lieferte. Orgler[1]) hat die Versuche von Blumenthal und Neuberg mit kristallisiertem Ovalbumin wiederholt und hat ebenfalls Aceton erhalten. R. Cohn[2]) hat durch Kochen von Kasein mit konzentrierter Salzsäure höchstwahrscheinlich Aceton erhalten. Schwarz[3]) hat weder aus Eiweiss direkt noch aus einem reinen Albuminpräparat bei 24stündiger Einwirkung von Permanganat ein Destillat erhalten können, das Jodoformreaktion gab. Ich glaube, dass kleine Mengen Acetons aus Eiweiss entstehen können.

Die Frage aber, ob im Organismus unter physiologischen oder pathologischen Bedingungen der Eiweisszerfall seinen Weg über das Aceton nimmt, beantworte ich dahin, dass bindende Beweise hierfür nicht vorliegen. Die lange bekannte Tatsache, dass Diabetiker die Eiweissfettdiät mit Acetonkörperausscheidung beantworteten, verführte zu der Anschauung, dass das Plus an zugeführtem Eiweiss, die abnorm grosse Zersetzung von Nahrungseiweiss, die direkte Ursache der Acetonausscheidung sei. (Ebstein[4]), Jaenicke[5]), Rosenfeld[6]), Ephraim[7]), Honigmann[8]), v. Jaksch[9]), Engel[10]). Neben dem zerfallenden Eiweiss der Nahrung wurde jedoch bald das Organeiweiss entweder mit dem ersteren oder allein als die Quelle des Acetons angesehen und das bedeutet immerhin einen Schritt vorwärts, insofern, als man den Ursprung im Innern suchte und sich von der alleinigen Entstehung im Magendarmtraktus freimachte. Honigmanns[8]) Versuch, in dem durch Kohlenhydrat-zulage oder -karenz der N-zerfall des Körpers befördert oder vermieden wurde, und in dem am Tage des N-verlustes Aceton und Acetessigsäure im Harn des normalen

---

[1]) Beitr. z. chem. Phys. u. Path. Bd. I. 1900.

[2]) Journal f. prakt. Chemie. Bd. 94, cit. nach Tollens Handb. d. Kohlenhydrate. Bd. I. S. 47.

[3]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 40. 1898.

[4]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 30. 1882.

[5]) „ „ „ „ „ Bd. 30. 1882.

[6]) Deutsch. med. Woch. 1885.

[7]) Dissert. Breslau 1885.

[8]) Diss. Bresl. 1886.

[9]) Acetonurie u. Diaceturie. Berlin. 1885.

[10]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 20. 1892.

Menschen erschienen, war bahnbrechend in dieser Beziehung, nur vergass man, dass auch der durch Entziehung der Kohlenhydrate entstehende Fettzerfall die Ursache von Acetonurie und Diaceturie sein konnte. Ebstein[1]) stellte sich ganz auf den Standpunkt, dass das Gemeinsame der Acetonurie in der Inanition, im Fieber, im Diabetes der gesteigerte Eiweisszerfall sei. v. Noorden[2]) machte die Beobachtung, dass ein Patient, welcher gelegentlich einer Entfettungskur täglich 180 g Eiweiss umsetzte, aber kein Körpereiweiss verlor, nur die normalen Spuren von Aceton im Harn abgab. Der Ansicht, dass entweder Organ- oder Nahrungseiweiss die Quelle der Acetonkörper ist, huldigten bis in die neueste Zeit viele Autoren (Lorenz[3]), Wright[4]), Palma[5]), Rosenfeld[6]), Weintraud[7]), Stammler[8]).

Beweise gegen die Entstehung aus Eiweiss

Allmählich aber sammelte man immer mehr Erfahrungen, die den Sturz der Eiweisstheorie vorbereiteten, ein Grund nach dem andern, der früher eine Stütze für die Annahme war, dass die Acetonkörper dem Eiweiss entsprängen, wurde hinfällig. Gegen das Organeiweiss als Quelle des Acetons sprachen jene Fälle, in denen absolut kein Körpereiweiss zu Verlust ging, in denen aber grosse Mengen von Aceton, Acetessigsäure und β-Oxybuttersäure zur Ausscheidung kamen. Hierzu gehört jener Fall von Diabetes, den Weintraud[7]) eingehend bearbeitet hat, bei diesem fand weder ein gesteigerter Umsatz von Nahrungseiweiss noch eine Abschmelzung von Körpereiweiss statt. Der Kranke befand sich im völligen Stoffwechsel- und speziell im Stickstoff-Gleichgewicht und schied Jahr und Tag Aceton, Acetessigsäure und β-Oxybuttersäure aus. Nach Weintrauds[9]) Ansicht beweist ein solcher Fall keineswegs, dass das Eiweiss nicht die Quelle des Acetons ist, er glaubt, dass ein nicht nur qualitativ sondern auch quantitativ pathologischer Eiweisszerfall bestehen kann, ohne dass derselbe in der Stickstoffbilanz zum Ausdruck zu kommen braucht, indem der dem zerfallenden Organeiweiss entstammende Stickstoff sogleich wieder zum Organaufbau verwendet wird. Ich kann mir von diesem Vorgang keine genügende Vorstel-

[1]) Die Zuckerharnruhr. Wiesbaden. 1887.
[2]) Lehrb. d. Path. d. Stoffw. Berlin. 1893.
[3]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 19. 1891.
[4]) Maly. Jahresber. Bd. 21. 1892.
[5]) Zeitschr. f. Heilk. Bd. 155. 1895.
[6]) Zentralbl. f. inn. Med. 1895.
[7]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 34. 1894.
[8]) Diss. Würzburg. 1898.
[9]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 34. 1894. S. 367.

lung machen, sondern glaube, dass der mitgeteilte Fall Weintrauds beweist, dass ein Zusammenhang zwischen Stickstoffstoffwechsel und Acetonkörpern nicht besteht, dass die Erklärung, derartig grosse Mengen von Acetonkörpern könnten das Produkt des Eiweisszerfalls sein, ohne dass dieser im N-gehalt des Urins zutage tritt, nicht stichhaltig ist. Auch Magnus-Levy[1]) beobachtete einen schweren Diabetes, bei dem während 100 Tagen täglich 3—6 g Aceton, 4—8 g Ammoniak und 20—33 g β-Oxybuttersäure ausgeschieden wurden, ohne dass in der ganzen Periode Eiweiss zu Verlust ging. d'Amato[2]) hat Acetonurie bei Stickstoffansatz gesehen und leitet die Acetonkörper daher von Fett ab, es handelte sich um einen schweren Diabetes. Nun hat dann auch bald Hirschfeld[3]) durch mehrere Versuche bewiesen, dass es für das Zustandekommen der Acetonurie gleichgültig ist, ob Körpereiweiss in Zerfall gerät, denn wenn durch Fettzulage der Stickstoffverlust vollständig aufgehoben wird, bleibt die Acetonurie unbeeinflusst. Freilich könnte heute geltend gemacht werden, dass durch die Fettzulage die Acetonurie, welche durch Verminderung des Eiweisszerfalls gesunken war, wieder in die Höhe getrieben wurde. Zusammengehalten aber mit den weiteren Beweisen gegen die Abstammung der Acetonkörper im menschlichen Organismus aus Eiweiss haben jedoch die Versuche Hirschfelds ihre Bedeutung. Man muss also, glaube ich, um den Einfluss des Eiweisses auszuschalten, untersuchen, ob eine allmählich gesteigerte Fettzufuhr die Menge der Acetonkörper erhöht oder eine Kohlenhydratzufuhr sie herabsetzt, ohne dass der Stickstoffgehalt des Harns abgeändert wird, ob ein Parallelgehen zwischen den Mengen des Harnstickstoffes und der Acetonkörper vorhanden ist. In dieser Beziehung bestehen folgende Angaben: In Hirschfelds Tabellen gehen Acetonurie und N-gehalt des Harns keineswegs zusammen. Auch Palma[4]) hebt hervor, dass ein Parallelismus zwischen Eiweisszerfall und Acetonkörpern nicht besteht; freilich steigt und sinkt an einzelnen Tagen mit dem Eiweisszerfall das Aceton, doch erfolgt dies nicht im geraden Verhältnis. Auch ich[5]) konnte kein Zusammengehen von Urin-N und Aceton finden.

---

[1]) Arch f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 42. 1899.

[2]) Ricerche e studii Napoli. 1901. Il recambio materiale in un caso di diabete traumatico grave.

[3]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 28. 1895.

[4]) Zeitschr. f. Heilkunde. 15. 1895.

[5]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 38. 1899.

Meyer[1]) stellte wie Hirschfeld[2]) fest, dass die Kohlenhydrate, das Glycerin Aceton zerstören ohne Mitwirkung der stickstoffhaltigen Substanzen; es geht aus seinen Versuchen nicht zwingend hervor, dass die acetonvermindernde Wirkung der Kohlenhydrate durch Schutz des Eiweisses hervorgebracht wird. Während bei der völligen Inanition in meinen Versuchen die N-haltigen Zerfallsprodukte Harnsäure, Xanthinkörper abnehmen, steigt die Ausscheidung von Acetonkörpern stark an; ebenso fand Schuman-Leclercq[3]), dass die Werte für N, Phosphorsäure und Schwefelsäure im Harn relativ niedrig erscheinen, wenn die für die Gesamtausscheidung des Acetons die höchsten sind. Wie aber wollte man sich, wenn das Aceton dem Zerfall des Eiweisses seinen Ursprung verdankte, es erklären, dass grosse Mengen von Eiweiss Acetonurie herabsetzen! Aus den 3 Versuchen Hirschfelds[2]) ging mit Sicherheit hervor, dass die Acetonausscheidung bei sehr reichlicher Eiweissnahrung geringer war als bei niederer Eiweisszufuhr. Hirschfeld vergleicht diese Tatsache mit der Wirkung kleiner Mengen von Kohlenhydraten und zieht die Abspaltung von Kohlenhydraten aus Eiweiss im Diabetes als Beweis an. Er denkt also doch wohl, dass die aus grossen Mengen zerfallenden Eiweisses abspaltbaren Kohlenhydrate die Verminderung der Acetonausscheidung herbeiführen. Rosenfeld[4]), der die gleichen Resultate wie Hirschfeld fand, gibt ebenfalls zu, dass jene grossen Eiweissmengen vertretend für Kohlenhydrate auftreten, stellt aber den Satz auf, dass die Acetonurie als eine Funktion mässigen Eiweisszerfalls erscheine. Das heisst doch nur an die Stelle der Erkenntnis eines acetonvermindernden Einflusses der Kohlenhydrate ein Wort wie „Funktion eines mässigen Eiweisszerfalls“ setzen, wie ist diese Funktion zu deuten? Wenn Aceton, wie Rosenfeld angibt, auftritt überall, wo wir Eiweiss im Körper zerfallen sehen, so darf die Acetonurie bei grossem Eiweisszerfall nicht abnehmen. Warum unterdrücken denn bei kleinen Eiweissmengen die abgespaltenen Kohlenhydrate die Acetonurie nicht entsprechend? Die Erklärung kann nur die sein, dass bei kleinen Eiweissmengen, da es an Fettersatzstoffen in der Nahrung fehlt, die abspaltbaren Kohlenhydrate den Calorienbedarf nicht decken, den Fettzerfall nicht verhindern können; werden aber bei grösserer Eiweisszufuhr und gleichem Mangel an

[1]) In.-Diss. Strassburg 1895.
[2]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 28. 1895.
[3]) Wien. klin. Wochenschrift 1901.
[4]) Zentralbl. f. inn. Med. 1895.

Fettbildnern mehr und mehr Kohlenhydrate verfügbar, so treten sie Fett sparend auf. Auch ich[1]) habe bei völliger Abstinenz durch 100 g Sanose und bei partieller Inanition durch 100 g Tropon keine Acetonvermehrung erzeugen können, sondern es trat in beiden Fällen eine kleine Herabsetzung der Acetonmengen im Harn ein. Magnus-Levy[2]) berechnet für seinen Fall VI. eine Eiweisszersetzung an drei Tagen von 117, 95 und 50 g; es können aus diesen Eiweissmengen maximal die gleichen Mengen von β-Oxybuttersäure entstehen, es wurden jedoch ausgeschieden 116 g, 143 und 83,4. Der Eiweisszerfall kann also die Quelle der Acetonkörper bei so grossen Mengen nicht sein. Zudem stösst das Zurückführen der Acetonkörper auf den oxydativen Abbau des Eiweisses auf chemische Schwierigkeiten, auch das hat Magnus-Levy eingehend erörtert; ich muss es mir bei der grossen Ausdehnung meines Stoffes versagen, auf die von ihm beigebrachten Einzelheiten näher einzugehen. Weintraud[3]) hat Lävulinsäure, eine Homologe der Acetessigsäure, welche Kossel[4]) aus Nukleïnsäure abgespalten hatte, an Tiere in grossen Dosen verfüttert und danach geringe Mengen von Aceton im Harn auftreten sehen; bei einem normalen Menschen und bei einem Diabetiker waren 5—7 g lävulinsauren Kalks ohne Einfluss auf die Acetonausscheidung.

Die besten Beweismittel für oder gegen eine Entstehung der Acetonkörper aus Eiweiss muss uns die pathologische Physiologie liefern, ich habe mich daher bestrebt, auch in den Kapiteln über die einzelnen Formen der Acetonkörperausscheidung, soweit wie möglich, dem Ursprung derselben im menschlichen Körper nachzugehen, zumal ich zugebe, dass sie chemisch sowohl aus Eiweiss, Fett und Kohlenhydraten entstehen könnten. Es entscheidet aber der Mensch.

Beziehungen zu Kohlenhydraten.

Die klinisch älteste Anschauung, dass die Acetonkörper abnormen Gärungen der Kohlenhydrate im Darm ihren Ursprung verdankten, liess sich auch chemisch stützen, obwohl sie sich als irrig erwiesen hat. Was Petters[5]), Kaulich[6]), Markownikoff[7]), Fried-

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 38. 1899.
[2]) Arch. f. exp. Path u. Pharm. Bd. 42. 1899.
[3]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 34. 1894.
[4]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1894.
[5]) Prag. Vierteljahrschr. Bd. 14. 1857.
[6]) Prag. Vierteljahrschr. Bd. 17. 1860.
[7]) Ann. f. Chem. u. Pharm. Bd. 182.

länder[1]) für den Menschen vermuteten, wurde von Frémy[2]) schon lange vorher in der Retorte bewiesen, indem er unter den Produkten, welche bei trockener Destillation von Rohrzucker, Gummi und Stärke mit gepulvertem Kalk entstehen, Aceton feststellte. Auch Rochleder und Kawalier[3]) fanden, dass Aceton aus Dextrose durch Alkalieinwirkung entsteht. Schwarz[4]) hat Glykose der Behandlung mit Permanganat unterworfen und dabei einen jodoformbildenden Körper gefunden, den er aber, da die Reaktionen von Gunning und le Nobel nicht positiv waren, als Aceton nicht ansieht. Cotton[5]) nimmt an, dass aus Kohlenhydraten durch Oxydation Aceton entsteht.

v. Jaksch[6]) wies die Annahme, dass Aceton im Magendarmtraktus durch Gärung von Kohlenhydraten entstehen kann, nicht von der Hand. Als nun aber bekannt wurde, dass gerade der Ausschluss der Kohlenhydrate aus der Nahrung zur Ausscheidung grosser Mengen von Acetonkörpern im Diabetes führt, da musste diese Art der Entstehung stark in den Hintergrund gedrängt werden, und wenn man überall noch auf die Kohlenhydrate als Quelle der Acetonkörper zurückkommen wollte, so wurde man zu der Annahme gezwungen, dass die Kohlenhydrate des Organismus das Aceton lieferten. Auch die dann von Rosenfeld[7]) und Hirschfeld[8]) festgelegte Tatsache, dass gerade der Mangel an Kohlenhydraten eine sogenannte physiologische Acetonurie schaffe, dass beim Diabetes, wenn man Kohlenhydrate entzieht, die Acetonkörper im erhöhten Masse auftreten, dass sie sich durch Kohlenhydratzulage wieder zum Schwinden bringen lassen, alles das stand der Annahme nicht im Wege, dass eine abnorme Zersetzung der Kohlenhydrate des Körpers Quelle der Acetonkörper sei. Und doch ist niemand bis auf Pflüger[9]) in neuester Zeit dieser Idee ernstlich nachgegangen, einzig vielleicht, weil die Eiweisstheorie unumstösslich erschien. Pflüger stützt sich auf Versuche Harleys, dem es gelang, durch Vergiftung mit Zucker bei Tieren Aceton und Acetessigsäure zu erzeugen, und auf die Zugehörigkeit der leicht aus Kohlenhydraten darstellbaren Lävulinsäure und der Acetessigsäure

[1]) Dissert. Breslau 1886.
[2]) Ann. f. Chem. u. Pharm. Bd. 15. 1835.
[3]) Tollens Handb. d. Kohlenhydrate Bd. I. S. 47.
[4]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 40. 1898.
[5]) Journ. de pharm. et de chim. Ser. VI. Bd. 10.
[6]) Ueber Acetonurie u. Diaceturie Berlin 1885.
[7]) Zentrbl. f. inn. Med. 1895.
[8]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 28. 1895. Bd. 31. 1896. D. med. Woch. 1893.
[9]) Pflügers Archiv. Bd. 96. 1903.

zur selben homologen Reihe. Uebrigens weist er die Möglichkeit der Entstehung aus Fett durchaus nicht zurück. Es sind nun aber doch sehr einfache Erwägungen, welche die vielleicht theoretisch besser gestützte Annahme, dass die Acetonkörper den Kohlenhydraten des Organismus entstammen, als nicht wahrscheinlich erscheinen lassen. Zunächst ist die Menge der Acetonkörper zu gross, als dass die im Organismus entstehenden und oxydierten Kohlenhydrate die Quelle der Acetonkörper abgeben könnten. Dann wäre die diabetische Acetonkörperbildung nicht recht zu verstehen; kann der diabetische Organismus schon nicht einmal die in ihm entstehenden Kohlenhydrate oxydieren, wie soll er aus ihnen Aceton herstellen können? Zudem erscheint mir die Annahme, dass Fettzerfall Anlass zur Entstehung von Acetonkörpern gibt, so gut gestützt, dass die andere, es könnten Kohlenhydrate des Organismus Quelle derselben sein, sehr in den Hintergrund tritt. Die Frage, wie Acetonkörper und Kohlenhydratzerfall des Körpers zusammenhängen, hat bislang zu wenig Beachtung gefunden, eine Ableitung der Acetonkörper aus den Kohlenhydraten erscheint zwar unwahrscheinlich, doch können manche Gründe für sie angeführt werden und es wären, ehe die Frage definitiv entschieden wird, Versuche anzustellen, in denen beim normalen, vollernährten Menschen die Kohlenhydrate gesteigert würden und festgestellt wird, ob danach eine Acetonvermehrung auftreten kann. Vom Diabetes wissen wir, dass wir bei ihm durch Kohlenhydratzulage die Acetonausscheidung vermehren können, aber anscheinend nur dann, wenn wir, nachdem lange Zeit hindurch die Zuckerharnruhr schwächer wurde oder latent verlief, wieder Glykosurie hervorrufen. Ich habe mich aber im Kapitel „Diabetische Acetonkörperausscheidung" bemüht darzutun, dass in diesem Verhalten des diabetischen Organismus gegenüber den Kohlenhydraten das spezifische Wesen der Zuckerkrankheit zum Ausdruck kommt, die Schädigung des gesamten Protoplasmas. Gerät aber der normale Mensch in Kohlenhydratinanition, so kann ich die so erzeugte Acetonkörperausscheidung durch per os eingeführte Kohlenhydrate zum Schwinden bringen, ebenso wie den Teil der diabetischen Acetonurie, der durch den Verlust der Kohlenhydrate herbeigeführt wird (s. S. 213 u. f.). Die Kohlenhydrate in der Nahrung bewirken nun nicht allein eine Abnahme des Acetons im Urin und in der Atemluft, sondern eine Umkehr des Verhältnisses dieser beiden Arten. Während da, wo Fett eingeschmolzen wird, die Hauptmenge der Acetonkörper in den Harn übertritt, findet bei Kohlenhydratzulage eine Mehrausscheidung durch die Lungen statt, ebenso wie sie beim normalernährten Menschen statthat. Auf die even-

tuelle Ursache dieser Erscheinung bin ich im Kapitel „Inanitionsacetonkörperausscheidung“ (s. S. 125) eingegangen. Subkutan beigebracht haben Kohlenhydrate die acetonvermindernde Wirkung, wie ich[1]) feststellte, anscheinend nicht.

Unterschiede der Kohlenhydrate

Lassen sich in der Herabsetzung der Acetonkörperausscheidung bei verschiedenen Kohlenhydraten Unterschiede feststellen? Als geeignet erwiesen sich Hirschfeld[2]) Stärke in Brot und Kartoffeln, Rohrzucker, Traubenzucker, Milchzucker, Mannit; nach seinen[3]) an drei Personen gewonnenen Zahlen scheinen uns die Kohlenhydrate des Rohrzuckers schneller acetonvermindernd zu wirken als die gleiche Menge derselben als Stärke im Weissbrot. Nach meinen Versuchen glaubte ich[1]) mich berechtigt anzunehmen, dass die eingeführten Kohlenhydrate in Bezug auf die Verminderung der Acetonausscheidung nicht gleichartig sind, und zwar schien mir der Traubenzucker nicht so wirksam wie die Stärke der Brötchen. So brachten 300 g Traubenzucker eine Inanitionsacetonurie von 97,1 mgr auf 47,8 und 3 Brötchen mit 83 g Stärke eine solche von 88,0 auf 20,7 bei demselben Versuch. Die Verhältnisse sind aber durchaus nicht so durchsichtig, dass wenige Versuche über den Wert der einzelnen Kohlenhydrate für die Beseitigung der Acetonkörper entscheiden können, der oxydative, persönliche Faktor, die verschiedene Grösse der zu beeinflussenden Acetonausscheidung, die wechselnden Verhältnisse der Resorption trüben das Urteil. Jorns[4]) hat (Näheres siehe unter Inanitionsacetonkörperausscheidung S. 121) durch Inanition stets die gleiche Höhe der Acetonausscheidung bei sich hervorzurufen gesucht, was ihm auch ziemlich gut gelungen ist, und hat dann je 50 g Stärke, Rohrzucker, Traubenzucker, neutralisierte Glykonsäure genommen. Folgende kleine Tabelle gibt die Resultate (+ bedeutet Zunahme, — Abnahme).

	Aceton		
Kohlenhydrate.	Atemluft	Urin.	Zusammen.
50 g Stärke in 95,1 g Brötchen	+ 66,4	+ 8,3	+ 74,7
50 „ Rohrzucker	— 5,0	— 44,6	— 49,6
50 „ Traubenzucker	— 0,6	— 25,5	— 26,1
50 „ Glykonsäure	— 25,5	+ 15,8	— 9,7

Danach zeigt Rohrzucker die stärkste Wirkung auf das Aceton, dann Traubenzucker, ziemlich wenig Glykonsäure und am wenigsten

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 38. 1899.
[2]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 28. 1895.
[3]) Deutsch. med. Woch. 1893.
[4]) In.-Diss. Göttingen 1903.

die Stärke, denn die + 74,7 bedeuten nach der vorhergehenden Steigerung immerhin doch wohl noch eine Abnahme. Wir erkennen deutlich aus diesen Zahlen den Einfluss der Kohlenhydrate auf die Ausscheidung durch die Lungen, die Abnahme des Acetons in der Atemluft ist bei Rohrzucker und Traubenzucker am geringsten, bei der Stärke ist die starke Zunahme des Atemluftacetons auffallend, die Glykonsäure lässt diese spezifische Wirkung der Kohlenhydrate auf die Inanitionsacetonurie vermissen. Schwarz[1]) konnte feststellen, dass nach Einführung von 20—100 g neutralisierter Glykonsäure die Gesamtacetonausscheidung stärker herabgedrückt wurde als durch erheblich grössere Gewichtsmengen Traubenzucker. Mohr und Loeb[2]) kamen zu der Ansicht, dass der glykonsaure Kalk die Acetonkörper nicht energischer beeinflusste als äquivalente Mengen kohlensauren Kalks; das stimmt mehr mit unsern Beobachtungen überein. Sie fanden dann ferner das stärkste Sinken der Acetonkörperausscheidung nach Lävulose, auch 89 g Xylose brachten eine deutliche Herabsetzung. Ebenso herrschen über die Zeit, in der die Kohlenhydrate zur Wirkung gelangen, noch Differenzen, jedenfalls aber scheint sie ziemlich kurz zu sein. Hirschfeld[3]) sah sie schon zwei Stunden nach der Mahlzeit eintreten, Rosenfeld[4]) im günstigsten Falle schon nach einer halben Stunde, ich[5]) bemerkte sie nach 3—4 Stunden. Beachtenswert ist auch die Tabelle S. 207 Tag 9 (Glykogendarreichung).

Erklärung der Kohlenhydratwirkung

Wie erklären wir am einfachsten die spezifische Wirkung der Kohlenhydrate auf die Acetonkörper, einmal die, dass diese auf Kohlenhydratzufuhr per os abnehmen, und zweitens die, dass dabei die am normalen Menschen stets zu beobachtende Mehrausscheidung durch die Atemluft wieder hervortritt, wenn sie vorher z. B. durch Inanition beim normalen oder diabetischen Menschen gegenüber der durch die Nieren zurückgetreten war. Eine allgemeine Geltung beanspruchende Erklärung muss sowohl diesen beiden Eigentümlichkeiten der Kohlenhydratwirkung gerecht werden, als auch die feststehenden Beziehungen der Acetonkörper zum Fettstoffwechsel erklären. Man kann sich vorstellen, dass einmal die Kohlenhydrate eine Oxydation der schon gebildeten Acetonkörper zu Kohlensäure und Wasser herbeiführen, andererseits aber auch, dass es infolge der Einverleibung von Kohlenhydraten

[1]) Prag. med. Woch. 1901.
[2]) Zentrlbl. f. Stoffw. u. Verdkrkh. 1902.
[3]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 28. 1895.
[4]) Zentrlbl. f. inn. Med. 1895.
[5]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 38. 1899.

gar nicht zur Entstehung der Acetonkörper käme. Dazu ist von vornherein zu bemerken, dass die Annahme einer oxydationsbefördernden Wirkung der Kohlenhydrate nicht erklärt, warum bei dieser gesteigerten Oxydation mehr Aceton die Lungen verlässt als die Nieren, und zweitens wird sie den doch sicher bestehenden Beziehungen zwischen Kohlenhydraten und Fettstoffwechsel nicht gerecht. Zudem ist sie keineswegs erwiesen, Rosenfeld[1]) gibt an, dass nach einem von ihm vorgenommenen Experiment eingeführtes Aceton besser oxydiert wird, wenn Kohlenhydrate einverleibt werden. Schwarz[2]) nimmt keinen Einfluss der Kohlenhydratzufuhr auf das Oxydationsvermögen für Aceton im Hunger an. Zu diesem Resultat war auch Geelmuyden[3]) gekommen, später jedoch fand er, dass bei mangelhafter Kohlenhydratumsetzung eine nicht erhebliche Einschränkung des Vermögens Acetessigsäure umzusetzen eintrete[4]). Meiner Ansicht nach kann man es vorläufig nicht vertreten, dass ein normaler Mensch einfach durch Kohlenhydratentziehung die Fähigkeit verlieren soll, die Acetonkörper zu oxydieren; ganz anders liegen natürlich die Verhältnisse bei Pankreasdiabetes oder der Phloridzinvergiftung.

Die Annahme jedoch, dass, wenn Zerfall des Körperfettes eine Acetonkörperbildung veranlasst hat, die eingeführten Kohlenhydrate vielleicht schneller als in der Norm zum Teil direkt verwandt, zum Teil erst in Fett verwandelt den oxydativen Wirkungen unterliegen und so das Körperfett geschont wird, lässt sich, denke ich, sowohl mit unsern Kentnissen über die Vertretung des Fettes durch Kohlenhydrate wie mit denen über den Ursprung der Acetonkörper leicht in Einklang bringen. Man könnte einwenden, dass die Kohlenhydratmengen, welche eine Herabsetzung der Acetonkörperausscheidung bewirken, zu klein seien um das Körperfett zu ersetzen und dass die Wirkung zu schnell (2—3 St.) auftrete. Was den letzteren Punkt anlangt, so verweise ich auf die Versuche Albertonis[5]), welcher fand, dass im Laufe der ersten Stunde resorbiert wurden von Glukose 60 %, vom Rohrzucker 70—80, vom Milchzucker 20—40 %. Im völligen Einklang mit diesen Resultaten stehen die in der Tab. S. 76 niedergelegten betreffs des Einflusses verschiedener Kohlenhydrate auf die Inanitionsacetonurie, auch hier übte Rohrzucker eine stärkere Wirkung aus als Traubenzucker.

---

[1]) Zentrlbl. f. inn. Med. 1895.
[2]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 40. 1898.
[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 23. 1897.
[4]) Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 11. 1901.
[5]) Arch. ital. de biol. 15.

Natürlich ist für die Wirkung der Kohlenhydrate auf die Acetonkörperbildung nicht allein die Resorptionsfähigkeit derselben von Bedeutung, sondern es kommt darauf an, dass der Organismus die Kohlenhydrate verwenden kann, dass sie ausnutzbar sind. Um dies beweisen zu können, habe ich, als Dr. Dreger sich 24 Stunden in völlige Inanition versetzte und dann 25 g Xylose zu sich nahm, Acetonbestimmungen in Harn und Atemluft bei ihm gemacht.

Dreger.

mg Aceton

Zeit	Harnmenge	im Harn	in d. Atemluft	Gesamtmenge Aceton	Bemerkungen
25. IV. 8 Uhr morg. — 4 Uhr nachm.	240	2,9	23,2	26,1	Letzte Mahlzeit am 24. ab. 8 Uhr
4 Uhr nachm. — 12 Uhr nachts	380	68,4	44,9	113,3	
26. IV. 12 Uhr nachts — 8 Uhr morg.	640	143	74,3	217,3	Um 12 Uhr nachts 25 g Xylose per os.

Die kleine Tabelle gibt die Resultate. Die Acetonwerte sind durch die Xylosezufuhr durchaus unbeeinflusst, die Menge im Harn überwiegt bedeutend die in der Atemluft, das Verhältnis ist wie 2 : 1. Es waren von den 25 g Xylose nur 15,5 g = 62 % verwertet. In einem zweiten Versuch schied Dr. Bendix nach 24stündiger Inanition im Urin 58,5, in der Atemluft 57,2, also im ganzen 115, 7 mg Aceton aus. Er nahm dann 50 g Xylose zu sich, von denen 35,3 g verwertet wurden, danach betrug das Aceton im Urin 126,3, in der Atemluft 105,2, zusammen 231,5. Man erkennt die ziemlich gute Uebereinstimmung dieser Zahlen mit denen für das Gesamtaceton im vorigen Versuch; aber ebenso deutlich die Wirkung der Xylose, denn während Dr. Dreger nur 74,3 mg in der Atemluft und 143 im Harn ausschied, also noch deutlich die Wirkung der Inanition erkennen liess, ist bei Dr. Bendix die Atemluftmenge fast gleich der des Harns. Das ist deutlicher Einfluss kleiner Kohlenhydratmengen.

Ich denke mir nun die Wirkung der Kohlenhydrate auf die Acetonkörperbildung nicht so, dass dieselben erst das zerfallende Körper-

fett ersetzen, sondern dass, während sie zirkulieren, ein Teil von ihnen als Kohlenhydrate zur Verwendung kommt und so zur Vergrösserung der Kohlensäuremenge in der Atemluft mitwirkt, ein anderer erst in Fett verwandelt und wegen seiner Massenhaftigkeit nur bis zum Aceton verbrannt wird. Natürlich wird nun kein Körperfett mehr abgebaut. Die Acetonkörper entstehen nicht mehr aus ihm, ihre Menge in toto nimmt ab, aber die Verbrennung des zirkulierenden Fettes gerät nur bis zum Aceton, es resultiert eine Mehrabdunstung durch die Lungen. Im Kapitel „Acetonkörperausscheidung bei Inanition" bin ich näher auf diesen Gegenstand eingegangen und habe beim Studium der diabetischen Acetonkörperausscheidung die von der bei normalen Menschen oft völlig abweichende Wirkung der Kohlenhydrate im Diabetes eingehend gewürdigt (s. S. 217 u. f.). Es gelingt nicht durch übermässige Kohlenhydratzufuhr beim normalen Menschen die geringen Mengen jodoformbildender Substanzen in der Atemluft mit etwa 40 mg und im Harn mit etwa 20 mg völlig zum Schwinden zu bringen. Das Ueberwiegen des Atemluftacetons über das des Harns beim gesunden Menschen spricht dafür, dass hier eine Kohlenhydratwirkung vorliegt, und man könnte sich denken, dass normaler Weise kleine Mengen der aus den Nahrungskohlenhydraten entstammenden Fette der völligen Oxydation entgehen. Aber wir verlieren uns hier in Hypothesen.

Die Ausscheidung von Traubenzucker im Harn nach Zufuhr grosser Mengen von Kohlenhydraten hat beim normalen Menschen auf die Acetonkörperausscheidung keinen spezifischen Einfluss.

Beziehungen zum Fett.

Nach Cotton[1]) entsteht Aceton durch Oxydation von Fett. Hagenberg[2]) gibt an, dass Schreiber fettsäurereiche Butter mit Kaliumpermanganat und einem Alkali eine Weile im Brutschrank stehen liess und dann die Liebensche Reaktion im Destillat hervorrufen konnte.* Wir sehen also, dass die Retortenbeweise für eine Entstehung der Acetonkörper aus Fett der Vervollständigung bedürfen, sie deswegen zu leugnen geht aber noch nicht an, und selbst wenn ihr Nachweis in vitro nicht gelänge, das Studium der Vorgänge im Organismus,

[1]) Chem. Zentralbl. 1899. II. 722.

[2]) Zentralbl. f. Stoffw. u. Verdkrkh. 1900.

*) Anm. Schreiber will damit übrigens, wie er mir bemerkt, die Entstehung der jodoformbildenden Substanz aus Eiweiss und Zucker der Butter nicht zurückweisen.

wie wir sie besonders in den einzelnen Formen der Acetonkörperausscheidung kennen lernen werden, drängt zu der Annahme, welche von fast allen Autoren in neuerer Zeit geteilt wird, dass das Fett die Quelle der Acetonkörper sei. Man hat sich nun daran gestossen, dass die Entstehung einer Buttersäure in der β-Stellung zu den Unmöglichkeiten gehöre. Ich glaube, diese Schwierigkeit müsste doch ebenso gross sein, wenn man die Acetonkörper aus dem Eiweiss hervorgehen lässt. Zudem verlaufen die Oxydationen im Körper mit Zwischenstufen, die wir im Reagensglase nicht erzielen können und deren Entstehung uns zunächst unverständlich erscheint. Besonders im Pflanzenleben kommt die Entstehung einer optisch aktiven Oxysäure aus einer optisch inaktiven Säure häufig vor, wie schon Schwarz[1]) hervorhebt; denken wir doch nur daran, dass verschiedene Vibrionen imstande sind, aus Rohrzucker Linksmilchsäure zu entwickeln oder an die Entstehung der rechts drehenden Paramilchsäure. Es wäre gewiss wünschenswert, wenn auch im Reagensglase der Oxydationsweg von der Buttersäure zur β-Oxybuttersäure gefunden würde; dass das bislang nicht der Fall war, kann uns nicht hindern, den physiologisch feststehenden Zusammenhang zwischen beiden Säuren resp. zwischen Fett und Acetonkörpern aufrecht zu erhalten.

Auf letzteren wurde zuerst von Geelmuyden[2]) hingewiesen, er konnte bei Gesunden durch Butterfütterung die Acetonmenge, wenn auch nicht regelmässig, in die Höhe treiben. Diese Unregelmässigkeit der Wirkung per os einverleibter Substanzen auf die Acetonausscheidung ist uns nach den vielen gleichen Beobachtungen, von denen später die Rede sein wird, nichts Auffallendes. Auch Rosenfeld[3]) hatte wechselnde Ergebnisse bei Fettzulage, er gab aber seinen Versuchen die Deutung, dass Fett auf die Acetonurie nur soweit Einfluss habe, als dadurch der Eiweisszerfall geändert würde, Geelmuyden hat jedoch das Verdienst, seine Versuche richtig erklärt zu haben; er hat zunächst nicht die alleinige Abhängigkeit der Acetonkörper vom Fettzerfall betont, da seine Versuche nicht eindeutig ausfielen. In einer späteren Arbeit[4]) hat er 2 positive Versuche an sich angestellt, glaubt aber, dass die Wirkung des Fettes beim Menschen nicht ohne weiteres als ein Beweis dafür gilt, dass Fett die Quelle

[1]) Verhdlgn. d. Kongr. f. inn. Med. 1900.
[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 23. 1897.
[3]) Zentrlbl. f. inn. Med. 1895.
[4]) Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 11. 1901.

der Acetonkörper sei. Ich[1]) habe diese Quelle an der Hand von neuen Versuchen mit Olivenöl als die einzig physiologisch gegebene erkannt; nachdem sich ergeben hatte, dass ein Zusammenhang zwischen Eiweisszerfall und Acetonkörperausscheidung nicht zu finden ist und dass Kohlenhydrate die Acetonkörper zum Verschwinden bringen, schien mir nur das Fett als Quelle derselben im menschlichen Organismus wahrscheinlich. Dann konnte ich bei Eiweissfettkost, bei völliger Inanition und beim Diabetes durch Fetteinverleibung per os deutlich Acetonvermehrung erzielen. Später haben Hagenberg und ich an uns bei einer Nahrung von hohem Kalorienwerte und mit allen Nährstoffen durch Zulage von Butter und Olivenöl die Acetonurie in die Höhe getrieben. Ich benutzte zu diesen Bestimmungen die Wägung des gebildeten Jodoforms, eine Methode, die ich im Kapitel „Quantitative Bestimmung des Acetons" nicht besprochen habe, ich habe diese Acetonvermehrung nach Fetteinverleibung nie, wie Schwarz[2]) meint, nach der Intensität der Legalschen Reaktion beurteilt, auch war ich der erste, der die Acetonvermehrung nach Fetteinverleibung auch beim Diabetes feststellte*). Ich habe gleich damals erwähnt, „die Stärke der Fettwirkung auf die Acetonurie zeigt individuelle Verschiedenheiten", so dass es nicht nötig war, wie es Müller[3]) tat, einen Unterschied zwischen den Resultaten von Schwarz[2]), bei dem unter 3 Versuchen einer positiv ausfiel, und denen von Geelmuyden und mir zu konstruieren. Zudem weiss man bei den Versuchen von Schwarz nicht, wie gross die Menge der die Acetonurie unterdrückenden Kohlenhydrate war, während ich mit Absicht Verhältnisse wie Fleischfettnahrung, totale Inanition wählte, um den Einfluss der Kohlenhydrate auszuschalten. Geelmuyden[4]) hat auch daran gedacht, dass das wechselnde Verhalten der Acetonurie bei Fettzufuhr möglicherweise mit dem wechselnden Gehalt an flüchtigen Fettsäuren zusammenhänge.

---

*) Anm.: Trotzdem schreibt Schwarz in seiner letzten Arbeit (Deutsch. Arch. f. klin. Med., Festschrift für Přibram), die ich leider nicht mehr verwerten konnte, da sie erst während der Drucklegung erschien, sich das Verdienst zu, den Zusammenhang zwischen der Ernährung der Diabetiker mit Fett und der Ausscheidung von Aceton nachgewiesen zu haben, ohne meine von ihm früher kritisierten Versuche auch nur zu erwähnen.

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 38. 1899.

[2]) Verhdlgn. d. 18. Kongr. f. inn. Med. 1900.

[3]) Fortschr. d. Med. 1902, Nr. 16.

[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 26. 1899.

Zeit der Fettwirkung

Auch über den Zeitpunkt, in dem die Fettwirkung zu erkennen ist, habe ich mich damals geäussert, der Einfluss des Fettes auf die Acetonkörperbildung ist entsprechend der langsameren Resorption desselben ein langsamer, es vergehen 5—6 Stunden bis zur Vermehrung der Acetonurie. Die Acetonurie verläuft nach der Ansicht Geelmuydens[1]) nicht streng parallel der Fetteinverleibung, die ausgeschiedene Acetonmenge soll sich noch mehrere Tage halten können, nachdem die Ursache aufgehört hat zu wirken. Nach meinen Versuchen spielt die Füllung des Darmes eine deutlich erkennbare Rolle bei der Acetonurie nach Fetteinverleibung. In meiner ersten Arbeit gab ich[2]) die Resultate subkutaner Oelinfusionen wieder, es stellte sich heraus, dass, wie beim Traubenzucker, auf diesem Wege ein Einfluss auf die Acetonkörperbildung nicht zu erzielen ist.

Es fehlte freilich bei meinen Versuchen eine Mitbestimmung in der Atemluft, das ist aber von Schwarz an meinen Versuchen nicht gerügt und das ändert auch an den gefundenen Resultaten nichts, denn, das ist das Resultat meiner weiteren Untersuchungen, überall da wo die Acetonkörper durch Zulage von Nahrungsfett entstehen, tritt im Gegensatz zu der Kohlenhydratwirkung die grösste Menge des Acetons durch die Nieren aus, ohne dass die Menge in der Atemluft wesentlich geändert wird (s. meine Versuche unter Inanition Tab. S. 112). Schwarz[3]) hat dann bei schwerem Diabetes unter Mitbestimmung des Atemluftacetons auch die Fettwirkung auf die Acetonkörper ausnahmslos festgestellt. (S. a. S. 84 Schuman-Leclercq.)

Wirkung der Fettsäuren

Von den beiden Komponenten des Fetts vermindert das Glycerin (Hirschfeld[4]) die Acetonurie, es musste also der Grund der Acetonkörpervermehrung nach Fettgenuss in den Fettsäuren liegen, die Vermehrung musste deutlicher hervortreten, wenn man sie allein verfütterte, und so hat schon Geelmuyden[5]) am phloridzinvergifteten Hund durch 2 g buttersaures Natron eine Acetonzunahme erzielt. Das hat Schwarz[3]) bestätigt, ihm schienen Palmitin und Stearinsäure zum mindesten quantitativ weniger wirksam zu sein als die Buttersäure. Hagenberg[6]) zeigte dann, dass die Gesamtacetonmenge mit dem Gehalt des Fettes an Fettsäure zunimmt und ebenso

[1]) Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 11. 1901.
[2]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 38. 1899. Zentralbl. f. inn. Med.
[3]) Verhdlgn. d. 18. Kongr. f. inn. Med. 1900.
[4]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 28. 1895.
[5]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 26. 1899.
[6]) Zentralbl. f. Stoffw. u. Verdkrhtn. 1900.

wie Geelmuyden[1]) an Tieren zeigte Hagenberg am Menschen, dass reines Fett ohne freie Fettsäure wohl entsprechend seinem Glyceringehalt die Acetonurie herabdrückte. Auch Strauss und Philippsohn[2]) stellten wie ich an Diabetikern und normalen Menschen eine Vermehrung der Acetonurie fest, als sie der normalen Versuchsperson 20 g buttersaures Natron per os einverleibten. Schuman-Leclercq[3]) hat das Atemluftaceton ebenfalls mitbestimmt und durch Fettzulage eine Zunahme des Acetons an sich gefunden. Magnus-Levy[4]) berechnete, dass die grossen Mengen von β-Oxybuttersäure nicht aus dem zerfallenden Eiweiss hervorgehen können; nach einer ungefähren Berechnung von Schwarz[5]) sind im diabetischen Organismus aus $2^1/_2$ kg Butter mit 88 g Buttersäure 45 g Aceton entstanden, und das ist der chemischen Konstitution nach sehr wohl möglich. Auch Magnus-Levy[4]) nimmt die Entstehung der Acetonkörper aus Fett an durch Abbau, er lässt, und dem stimme ich zu, auch ein Mitwirken synthetischer Prozesse gelten. Loeb und Mohr[6]) haben an Diabetikern die Gesamtausscheidung von Acetonkörpern nach Fetteinverleibung studiert, sie fanden geradezu einen Parallelismus zwischen Fettzufuhr und β-Oxybuttersäureausscheidung. Auf die Einführung von etwa 56 g wasserfreier Buttersäure reagierte ein Diabetiker mit einer Mehrausscheidung von 19,5 g β-Oxybuttersäure und 1,4 g Aceton resp. Acetessigsäure.

Nicht allein die Buttersäure führt zur Bildung von β-Oxybuttersäure, sondern wie ich[7]) gleich in meinen ersten Versuchen zeigte, auch das Olivenöl wirkt acetonvermehrend. Schwarz[5]) sah Acetonvermehrung auch nach Zulagen von Speck und Rindsfett, Lépine[8]) fand, dass bei einem Diabetiker nach Genuss von Rahm die Acetessigsäureausscheidung zunahm. Grube[9]) wies mit qualitativen Proben nach, dass nach Butter die Acetonvermehrung eine bedeutende, nach Rahm eine mässige war und dass sie nach Schweinefett ausblieb. Mohr[6]) und Loeb[6]) benutzen Butter, Rahm, Sesamöl;

---

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 26. 1899.
[2]) Zeitschr f. klin. Med. Bd. 40. 1900.
[3]) Wien. klin. Woch. 1901.
[4]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 42. 1899.
[5]) Verhdlgn. d. 18. Kongr. f. inn. Med. 1900.
[6]) Zentralbl. f. Stoffw. u. Verdkrkh. 1902.
[7]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 38. 1899.
[8]) Semaine médicale 1901.
[9]) Zeitschr. f. diät. u. physikal. Ther. 6. 1902.

sie denken sich, dass beim Abbau des Fettmoleküls unter Zerreissung der langen Kohlenstoffkette intermediär Buttersäure entstehe, diese wird zu β-Oxybuttersäure, Acetessigsäure und Aceton oxydiert.

Nahrungs- oder Körperfett

Wenn es nun so sicher steht, dass bei vollernährten Menschen, in der Inanition, bei Fleischkost, im Diabetes eine Fetteinverleibung per os ziemlich prompt und in ziemlich kurzer Zeit mit einer Mehrausscheidung von Acetonkörpern vorwiegend durch den Harn beantwortet wird, so ist natürlich die nächstliegende Erklärung die, dass sich die Fettsäuren der Nahrung resorbiert direkt in die Acetonkörper umsetzen. Es spräche dafür, dass nach Geelmuydens[1]) und meinen Untersuchungen die Fette, subkutan beigebracht, eine acetonkörpervermehrende Wirkung nicht zeigen. Der Eintritt einer so grossen Vermehrung nach 5—6 Stunden, wenn das Fett per os verabreicht ist, lässt eher daran denken, dass der vermehrten Fettzufuhr auch ein entsprechender Abbau des Körperfetts entspricht, und dass dieser die Veranlassung zur vermehrten Bildung der Acetonkörper abgibt. Sicher ist ja, dass bei der totalen Inanition das Körperfett allein die Kosten der starken Acetonkörpervermehrung tragen muss. Eine sichere Entscheidung aber darüber, ob immer, wenn Acetonkörper entstehen, Körperfett zu Verlust geht, lässt sich nach unsern jetzigen Kenntnissen über den Fettstoffwechsel noch nicht treffen, den Einfluss der Kohlenhydrate aber verstehen wir leichter, wenn wir uns vorstellen, dass sie den Zerfall des Körperfettes beeinflussen, dass sie an Stelle desselben zunächst zur Bestreitung der verschiedenen Leistungen herangezogen werden.

7. Ueber den Zusammenhang der Acetonkörper.

Chemische Beweise

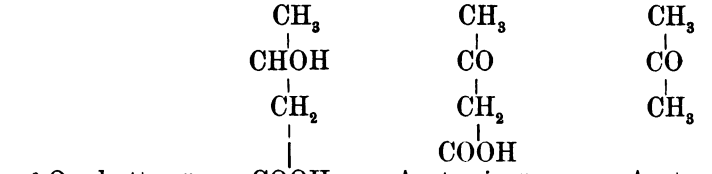
Zu der Zeit, als v. Jaksch seine Monographie über unsern Gegenstand schrieb, war die β-Oxybuttersäure eben entdeckt, sie wurde in den Kreis der Untersuchungen dieses Autors noch nicht einbezogen. Wenn wir heute unter dem Namen Acetonkörper nach Geelmuydens Vorgang β-Oxybuttersäure, Acetessigsäure und Aceton zusammenfassen, so fragt es sich: was ist bislang geschehen, das uns dazu berechtigt? Schon vor v. Jaksch hatte Minkowski[2]) eine stark verdünnte wässerige Lösung der aus Harn dargestellten β-Oxybuttersäure mit etwas Kaliumchromat und Schwefelsäure destilliert und im Destillat Aceton nachgewiesen, er nahm also an, dass die β-Oxybuttersäure auch im Organismus des Menschen als Vorstufe des Acetons zu be-

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 26. 1899.

[2]) Ann. f. Chem. u. Pharm. Bd. 149. 1869.

trachten sei. Auch dass das Aceton aus der Acetessigsäure direkt hervorgehe, war für v. Jaksch noch nicht durchsichtig, er hatte wohl erkannt, dass Aceton und Acetessigsäure zusammengehören, er glaubte jedoch, dass die Acetessigsäure aus dem Aceton durch Anlagerung von Fettsäure, vielleicht allein von Ameisensäure entstehe.

Ein Blick auf die chemische Konstitution dieser drei Acetonkörper muss nun ihre nahe Zusammengehörigkeit von vornherein deutlich erscheinen lassen.



β-Oxybuttersäure Acetessigsäure Aceton

Es entspricht also 1 g Aceton 1,72 Acetessigsäure und 1,75 β-Oxybuttersäure. Aus dem Acetessigaether hatte schon Wislicenus[1]) durch Natriumamalgam β-Oxybuttersäure dargestellt. Es blieben nun im Zusammenhang der 3 Acetonkörper noch insofern Lücken, als bei der Oxydation der β-Oxybuttersäure auch das Entstehen der Acetessigsäure nachzuweisen und als das Hervorgehen des Acetons aus der Acetessigsäure einwandsfrei festzustellen blieb. Die Acetessigsäure geht nun schon unter 100° in Aceton und Kohlensäure über, es ist durch Einverleibung von grossen Mengen Aceton noch nie gelungen Acetessigsäure im Harn hervorzurufen, dazu kommt, dass die Ansicht v. Jakschs, die Acetessigsäure trete immer in schwereren Zuständen auf, ebensogut ihre Erklärung darin finden kann, dass bei reichlichem Fettzerfall die Oxydation der β-Oxybuttersäure bis zum Aceton nicht mehr gelingt. In der totalen Inanition, bei Fleischfettkost, im Fieber, bei Vergiftungen, bei Diabetes etc. tritt zuerst stets das Aceton auf, dann Acetessigsäure und β-Oxybuttersäure, und in umgekehrter Reihenfolge schwinden diese Fettzerfallsprodukte, wenn diese Zustände wieder rückgängig werden. Wenn es richtig wäre, dass das Aceton mit niederen Fettsäuren zu Acetessigsäure würde, so müsste es möglich sein, durch Fettzulage eine Abnahme des Acetons zu erzielen, das ist bislang nicht gelungen. Es mag manchem wunderbar erscheinen, wenn ich versuche eine heute so allgemein anerkannte Tatsache wie die, dass erst β-Oxybuttersäure, dann Acetessigsäure, dann Aceton entsteht, noch mit Gründen zu stützen. Ich glaube jedoch, dass hier die allgemeine Anschauung

[1]) Ann. f. Chem. u. Pharm. Bd. 149. 1869.

den chemischen und experimentellen Tatsachen etwas vorausgeeilt ist und dass es not tut, zur festeren Begründung unserer Ansicht nach weiteren Beweisen zu suchen. Finden wir doch bei Weintraud[1]), also vor 9 Jahren, noch folgendes: „Ob bei Acetonurie resp. Diaceturie und gleichzeitiger Ausscheidung von Oxybuttersäure diese letztere die Quelle des Acetons und der Acetessigsäure ist (Minkowski), oder ob vielmehr die Oxybuttersäure synthetisch aus dem Aceton mit der Diacetsäure entsteht (v. Jaksch), ist noch unentschieden; ebensowenig ist bekannt, ob bei ausschliesslicher Acetonurie Acetessigsäure und Oxybuttersäure die Muttersubstanzen des ausgeschiedenen Acetons sind und nur deshalb nicht im Urin erscheinen, weil sie in demselben Masse, wie sie gebildet werden, auch in Aceton übergehen." Weintraud präzisiert hier genau die zu beantwortenden Fragen und wir werden entscheiden müssen, wie weit sie bislang beantwortet sind.

Physiologische Beweise

Die Arbeiten der nächsten Jahre bringen in dieser Beziehung kaum Positives, sie befassen sich durchgehends mit dem Ursprung des Acetons und berücksichtigen nur wenig die Acetessigsäure, kaum die β-Oxybuttersäure. Nun die Beweise dafür, dass aus eingeführter β-Oxybuttersäure Acetessigsäure wird, haben sich aber doch vermehrt und zwar, wie gleich bemerkt werden soll, an nicht normalen, Zucker ausscheidenden Versuchsobjekten. Die Versuche von Albertoni[2]), Araki[3]), Weintraud[4]), Sternberg[5]) mit der nicht drehenden synthetisch dargestellten β-Oxybuttersäure übergehe ich, da sie streng genommen nicht in den Rahmen dieser Besprechung gehören. Minkowski[6]) hat einem Hunde mit Pankreasdiabetes 10 g aus Urin dargestellten β-oxybuttersauren Natrons per os einverleibt und danach im Harn, dessen Gehalt an Aceton und Acetessigsäure nicht deutlich waren, eine sehr starke Eisenchloridreaktion und im Destillat einen reichlichen Niederschlag von Jodoform mit Jod und Kalilauge erzielt. Schwarz[7]) schliesst aus seinem Versuch, dass es im normalen Tierkörper beim Abbau der β-Oxybuttersäure zu intermediärer Bildung von Aceton nicht kommt. Aus meinen Versuchsprotokollen[8]) entnehme ich, dass zweimal Acetessigsäure im Harn

[1]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 34. 1884.
[2]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 18. 1884.
[3]) Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1894.
[4]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 34. 1894.
[5]) Virch.-Arch. Bd. 152. 1898.
[6]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 23. 1893.
[7]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 40. 1898.
[8]) Ahrens, Diss. Gött. 1899. Zentralbl. f. inn. Med. 1898.

von Kaninchen nachweisbar war und zwar bei Phlorhidzinvergiftung nach Injektion von 0,44 g optisch aktiver β-Oxybuttersäure in die Vene und nach Einspritzung von 0,25 g der Säure in die Vene beim normalen Tier.

Wir sehen aus diesen Mitteilungen, dass unsere Anschauung, die β-Oxybuttersäure sei im Organismus die Muttersubstanz der Acetessigsäure, wohl noch weiterer stützender Versuche bedarf, zumal auch chemisch der Zusammenhang nicht exakt genug erwiesen ist. Wir werden hier Tierversuche notgedrungen gelten lassen müssen, da es beim Menschen ausserordentlich grosser Mengen der aktiven β-Oxybuttersäure bedürfte, um eine Acetessigsäureausscheidung zu erzielen. Wir würden nach den vorliegenden wenigen Tierversuchen den Menschen mit Diabetes bevorzugen müssen, eine Gefahr würde meiner Ansicht nach aus diesen Versuchen nicht erwachsen.

Der chemisch so ausserordentlich leicht mögliche Uebergang der Acetessigsäure in Aceton liess sich im Tierversuch nicht leicht erweisen. Die Säure ist schwer rein darzustellen und die getrennte Bestimmungsmethodik von Acetessigsäure neben Aceton im Harn bedarf noch sehr des weiteren Ausbaus. Schwarz[1]) hat in 2 Versuchen am diabetischen Tier festgestellt, dass ein partieller Uebergang von per os einverleibter Acetessigsäure in Aceton im Organismus vor sich geht. Geelmuyden[2]) hat normalen Menschen bei normaler und kohlenhydratfreier Kost acetessigsaures Natron einverleibt und hat Acetonvermehrung gefunden.

Haben wir so erkannt, dass aus der β-Oxybuttersäure im Tierkörper Acetessigsäure, aus letzterer Aceton geworden ist, so bedürfen wir kaum noch des positiven Ausfalls der Versuche, in denen einverleibte optisch-aktive β-Oxybuttersäure in Aceton resp. in Acetessigsäure und Aceton überging. Zu diesen gehören die schon zitierten Versuche Minkowskis am diabetischen Hund, der Meyers[3]) am Menschen und meine im Kapitel „Diabetische Acetonkörperausscheidung" mitgeteilten Versuche. Auch in meinen Versuchen mit optisch-aktiver Säure an Kaninchen sah ich[4]) nach Einverleibung von 1,8 g reiner Säure per os die Legalsche Reaktion im Harndestillat positiv ausfallen und in einem der eben mitgeteilten Versuche löste die

---

[1]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 40. 1898.
[2]) Skand. Arch. f. Phys. Bd. 11. 1901.
[3]) In.-Diss. Strassburg 1895.
[4]) Ahrens, Gött. Diss. 1899.

Acetonreaktion die der Acetessigsäure ab. Auch Magnus Levy[1]) gibt an, dass man in Fällen, in denen eingegebene aktive oder inaktive β-Oxybuttersäure im menschlichen oder tierischen Organismus nicht vollständig oxydiert wurde, wenigstens gelegentlich neben β-Oxybuttersäure auch Acetessigsäure und Aceton im Harn auftreten sah.

So scheint denn auch die chemische Zusammengehörigkeit der drei Acetonkörper durch Versuche an Menschen und Tieren erwiesen zu sein, freilich nicht so eklatant, wie es die physiologischen oder pathologisch-physiologischen Beziehungen erwarten liessen. Wenn Acetessigsäure nie ohne Aceton, wenn β-Oxybuttersäure nie ohne Acetessigsäure im Harn erscheinen, wenn mit der Intensität der den Fettzerfall verursachenden Momente nacheinander Aceton, Acetessigsäure und β-Oxybuttersäure im Harn auftreten und mit dem Fortfall derselben in umgekehrter Reihenfolge verschwinden, so bleibt eigentlich keine andere Anschauung übrig als die, dass sie auseinander entstehende, aufeinander folgende Oxydationsstufen derselben Grundsubstanz, wohl des Fettes, der Buttersäure sind.

Bildung der niedrigeren Acetonkörper unter normalen Verhältnissen

Es ist nun eigentlich nicht einzusehen, warum nicht der Fettzerfall, selbst wenn es nur zur Ausscheidung von Aceton kommt, denselben Weg nehmen sollte, warum nicht also auch bei jedem normalen, ja Aceton ausscheidenden, Menschen Acetessigsäure und β-Oxybuttersäure zu irgend einer Zeit gebildet werden. Freilich der Beweise hierfür sind wenige und die Schwierigkeiten gross, denn die oxydative Energie des normalen Menschen arbeitet bei mässigem, sich in gewöhnlichen Grenzen bewegendem Fettzerfall so schnell, dass die Zwischenstufen zwischen Fettsäure und Kohlensäure sich unserm Nachweise entziehen. Ich könnte eigentlich nur ein hierher gehörendes Beispiel für die eventuelle Möglichkeit der Bildung der Säuren, ohne dass es zu ihrer Ausscheidung kam, anführen. Es handelte sich um einen Kollegen, der, wie ich im Kapitel „Inanition" näher beschrieb, drei Tage hungerte und erst am dritten Tage 62 mgr Aceton mit dem Urin, keins mit der Atemluft ausschied und bei dem erst am dritten Hungertage die Reaktion Legals positiv wurde. Als ich dem Kollegen an diesem Tage, an dem die β-Oxybuttersäurebestimmung ohne Resultat verlief, die Acetessigsäure im Harn nicht nachweisbar war, Blut entzog, war die Alkalescenz deutlich herabgesetzt, der Gefrierpunkt des Bluts betrug 0,60°. Ich glaube nicht fehlzugehen, wenn ich annehme, dass die aus dem Fettzerfall resultierenden Säuren beides

[1]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 42. 1899.

bewirkt hatten, dass der Kollege aber imstande war, die so gebildete Säure zu oxydieren und als Aceton auszuscheiden. Ich kann natürlich aus diesem Versuch keine weitgehenden Schlüsse ziehen, er bedarf der Bestätigung, aber seine Deutung hat nichts, was mit unsern bisherigen Anschauungen über die Bildung der Acetonkörper kollidiert, zumal mit denen, dass, wenn es zur Ausscheidung von Aceton kommt, β-Oxybuttersäure und Acetessigsäure zunächst gebildet werden. Weiter wird im Fieber die Abnahme der Alkalescenz auch durch die aus dem Fettzerfall sich herleitenden Säuren bedingt sein, trotzdem kommt es in den meisten Fällen nur zur Ausscheidung von Aceton.

Wenn einerseits die Acetessigsäure im Harn erst nachweisbar wird, sobald die Acetonmenge eine gewisse Höhe erlangt hat, so liegen die Verhältnisse andererseits nicht so, dass ich bei einer bestimmten Acetonmenge die Gegenwart von Acetessigsäure voraussagen kann, denn über ihr Auftreten entscheidet nicht allein die Menge des zerfallenden Fetts, sondern vor allem die oxydative Energie des einzelnen Individuums, sie bewirkt es auch, dass die Ausscheidung der drei Acetonkörper keineswegs parallel verläuft, das wird uns erst recht klar werden, wenn wir näher auf die einzelnen Formen der Acetonkörperausscheidung eingehen.

8. Die Oxydation der Acetonkörper.

Die Tatsache, dass der normalernährte gesunde Mensch nur geringe Mengen Acetons ausscheidet, kann ihre Erklärung einmal darin finden, dass bei ihm der Zerfall Acetonkörper liefernder Körpersubstanz ein geringer ist, weiter darin, dass der Gesunde bei genügender Ernährung imstande ist, die entstehenden Acetonkörper zu oxydieren. Ebenso kann natürlich jede pathologische Acetonkörperausscheidung entweder auf den vermehrten Fettzerfall wie auf die für diese Körper bestehende Oxydationsstörung und auf das Zusammenwirken beider Faktoren zurückgeführt werden.

Die von mir stets vertretene Annahme eines persönlichen Faktors beim Zustandekommen aller Formen von Acetonurie muss den Gedanken nahelegen, dass dieser in einer differierenden Fähigkeit Acetonkörper umzusetzen seine Erklärung finden könnte. Steht auch die Tatsache noch nicht ganz einwandsfrei da, dass Kinder bei völlig genügender Ernährung kleinere Mengen Acetons mit dem

Harn ausscheiden als zumal alte Leute, so würden doch die bislang in dieser Richtung erhobenen positiven Befunde ihre einfachste Erklärung darin finden, dass im jugendlichen Alter die Energie des Umsatzes eine grössere ist als im höheren. Die nach Giftwirkung auftretende Acetonkörperausscheidung legt die Vermutung nahe, dass das Gift, wie Wintersteins[1]) gezeigt hat, eine Lähmung der Sauerstoffassimilation hervorruft und dass so aus dem in normaler Weise zerfallenden Fett nicht CO_2 und H_2O, sondern Aceton gebildet wird, ohne dass das Blut in seiner Zusammensetzung Aenderungen zu erfahren braucht. Boeri[2]) hatte die Wirkung mancher Gifte auf die Acetonvermehrung mit dem durch die Blutstörung herbeigeführten Sauerstoffmangel erklärt, ich glaube, dass wir nach Wintersteins Versuchen den Grund für den Sauerstoffmangel nicht mehr bei allen Giften in der Schädigung der Blutzellen zu suchen haben, sondern dass die Gifte direkt das Biogen in seiner sauerstoffassimilierenden Tätigkeit schädigen und dass so eine Erklärung für das Zustandekommen der Acetonurie bei Vergiftungen, seien die Gifte anorganischer oder organischer Natur, seien sie Bakterienstoffwechselprodukte wie im Fieber oder zur Anaesthesierung eingeführte wie in der Narkose, uns auf die Gesamtzellen des Organismus hinweist. Die Rolle des Blutes als des wichtigen Sauerstoffüberträgers bei der Erzeugung einer Acetonurie fällt mit der Zurückweisung bei einem Teil der Vergiftungen nicht vollständig aus, es ist nicht ausgeschlossen, dass bei schweren Bluterkrankungen, wo v. Noorden[3]) Diaceturie fand, während v. Jaksch[4]) normale Acetonmengen feststellte, die Sauerstoffübertragung notleiden und so am Zustandekommen einer vermehrten Acetonkörperbildung mitwirken kann. Jedenfalls scheint aber in allen diesen Zuständen die Annahme einer herabgesetzten Oxydationsfähigkeit für die Acetonkörper sehr naheliegend.

Für den Diabetes haben wir uns bemüht nachzuweisen, dass die dabei entstehende Acetonkörperausscheidung ihre Erklärung nicht allein in der Kohlenhydratinanition finden kann, sondern dass eine Schädigung des gesamten Protoplasmas dabei Platz greifen muss, welche die Ueberführung der Acetonkörper in ihre Endprodukte erschwert. Auch Weintraud[5]) tritt dafür ein, dass die Ausscheidung der Acetonkörper in letzter Linie als eine Oxydationsstörung angesehen werden

[1]) Zeitschr. f. allgem. Physiol. Bd. 1. 1902.
[2]) Arch. e clin. terap. Nap. 1899.
[3]) Lehrb. d. Path. d. Stoffw. Berlin 1893.
[4]) Acetonurie und Diaceturie. Berlin 1885.
[5]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 34. 1894.

muss, dieselben stellen nach ihm unvollkommene Oxydationsprodukte des Kohlenstoffs dar, der in normalem Stoffwechsel zu Kohlensäure verbrannt wird. Er geht dabei freilich auch von der Voraussetzung aus, dass der gesunde Organismus diese Substanzen leicht und völlig verbrennt, das galt nach den damals vorliegenden Arbeiten, wir werden aber nachzusehen haben, ob auch die späteren es wahrscheinlich machen, dass der normale ausreichend ernährte Mensch die Acetonkörper verbrennen kann. Dass diese Oxydationsstörung in den Geweben des Diabetikers liegen müsste, geht aus den Untersuchungen von Weintraud und Laves[1]) hervor, nach denen ein Unvermögen den Sauerstoff aufzunehmen nicht beim Diabetes besteht, wohl aber ein solches, ihn für die Oxydation der Acetonkörper zu verwerten. Die Störung muss demnach in der Zelltätigkeit begründet sein. Eine andere Frage ist die, ob diese Oxydationsunfähigkeit für Acetonkörper, die wir nach den Ergebnissen der Stoffwechseluntersuchungen beim Diabetes postulieren müssen, mit dem Fehlen der verwertbaren Kohlenhydrate in innigem Zusammenhang steht, sodass beim normalen Menschen die Verwertung und der Abbau der Kohlenhydrate Sauerstoff aktivierend wirkt, während beim Diabetes mit der Unfähigkeit die Kohlenhydrate abzubauen, auch ein Mangel an Sauerstoff eintritt, der es zur mangelhaften Oxydation der Fettzerfallsprodukte kommen lässt. Auf diesem Standpunkt steht Geelmuyden[2]). Er sieht in der diabetischen Acetonkörperausscheidung keine spezifische Stoffwechselstörung, sondern eine direkte Folge der Einschränkung des Kohlenhydratumsatzes, auch die klinischen Erfahrungen scheinen ihm dafür zu sprechen. Ich habe dagegen gefunden, dass sich in der diabetischen Acetonkörperausscheidung eine derartige Unabhängigkeit vom Kohlenhydratstoffwechsel finden lässt, dass der Gedanke, die Oxydationsstörung des Diabetikers für die Acetonkörper beruhe nur auf der Unfähigkeit Kohlenhydrate umzusetzen, mir nicht annehmbar erscheinen will. Geelmuyden gibt selbst zu, dass es Fälle von Diabetes gibt, in denen ein Parallelismus zwischen der Acetonurie und dem Defekt im Kohlenhydratstoffwechsel nicht nachweisbar ist, verweist aber darauf, dass die Kohlenhydratumsetzung aus mehreren nebeneinander verlaufenden Prozessen bestehen kann, die in verschiedener Weise gestört sein könnten. Der eine, der seinen Ausdruck in dem Einfluss auf den Acetonkörperumsatz findet, kann ungestört verlaufen, während die Umsetzung des Trauben-

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 19.
[2]) Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 11. 1901.

zuckers notgelitten hat. Vielfach ist Nasse's[1]) Theorie bei dieser Gelegenheit zitiert, nach der beim Abbau des Kohlenhydratmoleküls Sauerstoff aktiviert wird, der durch eine sekundäre Oxydation die Ueberführung der Acetonkörper in ihre Endprodukte ermöglichen könnte. Es bedarf also sicher der experimentellen Klärung, ob sich eine Oxydationsstörung für die Acetonkörper und unter welchen Verhältnissen nachweisen lässt, ob der normale Organismus bei ausreichender Ernährung die Acetonkörper verbrennt. Es gibt zwar auch eine ganze Reihe von Arbeiten, die sich mit diesem Gegenstand befassen, es ist aber im voraus zu bemerken, dass gerade bei der Lösung dieser Fragen der Tierversuch unbedingte Gültigkeit auch für die menschlichen Verhältnisse nicht beanspruchen darf. Ich will gleich hier auf den Wert des Tierexperiments in der Acetonkörperfrage eingehen, da die Gründe, welche mich gegenüber allen Versuchen an Kaninchen und Hunden in dieser Richtung etwas argwöhnisch machen, besonders zur Geltung kommen, wenn es sich um die Beantwortung der Fragen nach der Herkunft der Acetonkörper und der Fähigkeit sie zu verbrennen dreht, während man im Kapitel „pathologische Wirkung der Acetonkörper" mit der Notwendigkeit des Tierversuchs auch seine Geltung für die menschliche Pathologie anerkennen muss.

Unterschied zwischen Mensch und Tier

Als wichtigstes Unterscheidungsmerkmal in Bezug auf die Acetonkörperausscheidung galt bislang die Tatsache, dass beim Hund im Hunger die Menge des Acetons im Harn, statt wie beim Menschen sehr hohe Werte zu erreichen, sinkt (Baginsky[2]), Geelmuyden[3]), Schwarz[4]). Auch ich[5]) überzeugte mich durch einen 45 Tage dauernden Versuch am Hund, dass völlige Inanition nicht zur Acetonurie führte, und ich glaubte schon damals, die Versuche am Tier in dieser Richtung könnten unmöglich für den Menschen von Bedeutung sein. Inzwischen hat nun Voit[6]) die Versuche am Hund unter Berücksichtigung des Atemacetons wiederholt und bestätigt, dass in der Tat die Harnacetonmenge im Hunger sinkt, dass aber, wenn man die Gesamtacetonausscheidung betrachtet, die Acetonzahlen beim Hunger bedeutend grösser sind als bei mässiger Fleischkost. Auch beim Kaninchen hatte Geelmuyden[3]) eine Abnahme des Acetons im Harn bei Inanition

[1]) Pflügers Arch. Bd. 41.
[2]) Arch. f. Kinderheilk. Bd. 9. 1887.
[3]) Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 23. 1897.
[4]) Arch. exp. Path. u. Pharm. Bd. 40. 1898.
[5]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 38. 1899.
[6]) D. Arch. f. klin. Med. Bd. 66. 1899.

gefunden, es wäre also zu wünschen, dass die Voitschen Resultate nachgeprüft werden. Hat nun Voit so zeigen können, dass in Bezug auf das Zustandekommen der Inanitionsacetonurie Unterschiede zwischen Mensch und Versuchstier nur in so weit bestehen, als beim Menschen in der Inanition am meisten das Aceton im Harn ansteigt, so hat er andrerseits festgestellt, dass auch bei Betrachtung der gesamten Acetonmenge beim Hund Kohlenhydrate die Acetonausscheidung nicht herabzudrücken vermögen. Das ist meiner Ansicht nach ein so durchgreifender Unterschied im Acetonkörperstoffwechsel zwischen Mensch und Hund, dass es schwer hält Versuche über Entstehung und Oxydation der Acetonkörper, die an Hunden angestellt sind, auf menschliche Verhältnisse zu übertragen. Was den Einfluss von Eiweissnahrung beim Hund anlangt, so gibt Schwarz an, dass bei reiner Fleischfütterung die Harnuntersuchung Acetonwerte lieferte, die sich nur wenig über das Niveau physiologischer Acetonurie erheben. Das konnte ich bestätigen (S. Tab. 101). Auch betreffs der Wirkung der Fette auf die Acetonkörper gibt Geelmuyden[1]) an, dass der phloridzinvergiftete Hund, welcher sich sonst in Bezug auf die Abhängigkeit der Acetonurie von der Ernährung ganz wie der Mensch verhält, gerade in diesem Punkt von der Regel abweicht. Ich fand (s. Tab. 101) nach Fettzufuhr beim Hunde eine Herabsetzuug des im Hunger mit dem Urin ausgeschiedenen Acetons. Voit sah, dass die Gesamtacetonausscheidung des Hundes bei mässiger Fleischkost am geringsten, bei reichlicher Fleischnahrung bedeutend grösser ist. Auch diese Befunde stehen im direkten Gegensatz zu den feststehenden Tatsachen am Menschen, reichliche Eiweisskost setzt bei ihm die Acetonwerte, welche bei mässiger Eiweisskost hoch waren, herab. Voit gibt an, dass das Resultat seines einen Versuches am Hunde noch mit Vorsicht aufzunehmen sei, ich glaube jedoch, dass die Nachprüfung die Grundverschiedenheit des menschlichen und des Hundestoffwechsels ebenso wie z. B. in Bezug auf die Harnsäurebildung auch für die Entstehung der Acetonkörper dartun wird. Mir will zudem scheinen, dass die bislang vorliegenden Versuche bereits genügen, um zu zeigen, dass Ausscheidung und Bildung der Acetonkörper bei Tieren anders verlaufen als beim Menschen.

Dazu kommt noch, dass die Resultate über Oxydierbarkeit schon im normalen Tierkörper nicht eindeutig sind, dass direkte Widersprüche bestehen und dass die Versuchsanordnung den Verhältnissen, unter denen die Acetonkörper beim Menschen entstehen, doch wohl nicht ganz ent-

[1]) Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 11. 1901.

spricht, wenn z. B. grosse Mengen von Aceton auf einmal in den Magen der Versuchstiere gebracht werden. Wenn ich im folgenden die Resultate, welche bislang gewonnen sind, aufführe, so werde ich die mit den einzelnen Acetonkörpern gewonnenen getrennt besprechen und unter ihnen die am Menschen erhaltenen voranstellen.

Oxydationskraft unter normalen Verhältnissen

Wie verhält sich der ausreichend ernährte normale Organismus gegenüber eingeführten Acetonkörpern?

Frerichs[1]) konnte selbst durch eine Tagesdosis von 20 ccm Aceton beim Menschen keine Acetonurie erzeugen und nahm daher an, dass das Aceton im Organismus völlig zerstört werde. Albertoni[2]) hat in vier Versuchen 3—6 ccm Aceton an normale Menschen verabreicht und fand vermehrte Acetonausscheidung durch den Harn. Rörig[3]) gab ebenfalls Aceton per os, es wurden 19—44 % wieder ausgeschieden, davon nur bis 3,6 % durch den Harn, 56—81 % wurden verbrannt, von grossen Acetonmengen wurde ein geringerer Bruchteil umgesetzt. Müller[4]) teilte mit, dass von 3—4 g Aceton vom Gesunden 30—40 % in den nächsten 24—30 Stunden durch die Lungen, und nur 1—4 % durch den Harn ausgeschieden werden. Nach diesen Versuchen am Menschen scheint das Oxydationsvermögen desselben für Aceton in ziemlich weiten Grenzen zu schwanken.

Was die Tierversuche anlangt, so finden sich Zusammenstellungen der älteren bei v. Jaksch[5]) und Albertoni[6]), während Geelmuyden[7]) und Schwarz[8]) in neuerer Zeit Versuche in dieser Richtung angestellt haben. v. Jaksch[4]) fand bei seinen Versuchen bis auf einen stets Acetonurie und einmal Acetessigsäure, wenn den Kaninchen längere Zeit das Aceton in Dampfform zugeführt wurde. Albertonis[6]) Versuche machten es ihm sehr wahrscheinlich, dass sämtliches eingeführte Aceton auf den Wegen durch Nieren und Lungen den Organismus verlässt. Geelmuyden[7]) injizierte das Aceton subkutan und führte es nur in einem Falle in den Magen ein. Von dem eingeführten Aceton wurden bei den Kaninchen 24—72 % und bei den Hunden 19—35 % zersetzt, die Menge des oxydierten Acetons stieg anscheinend

[1]) Zeitschr. f. Heilk. Bd. 6.
[2]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 18. 1884.
[3]) Diss. Würzburg 1898.
[4]) Sitzungsber. d. physikal. med. Ges. Würzburg 1898. 2—6.
[5]) Ueber Acetonurie und Diaceturie. Berlin 1885.
[6]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 18. 1884.
[7]) Zeitschr. f. phys. Chemie Bd. 23. 1897.
[8]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 40. 1898.

mit der zugeführten Quantität. Geelmuyden wie Schwarz haben das durch die Lungen wieder ausgeschiedene Aceton mit berücksichtigt. Letzterer fand, dass von 308—631 mg Aceton pro kilo im Mittel 59,1% unverbrannt durch Lungen und Nieren den Körper verlassen, von 2152 mg aber kommen 76,9% zur Ausscheidung. Auch die kleine Menge von 3,5 mg auf 1 kg wurde nicht völlig oxydiert, sondern es erschienen von ihr in der Exspirationsluft 18,2% wieder. Von den nicht zur Ausscheidung gelangten 40% bei mittleren Dosen nimmt Schwarz an, dass sie der Oxydation anheimgefallen sind. Die Art der Einverleibung, ob subkutan oder per os, war ohne Einfluss, es erschien bemerkenswert, dass das Verhältnis des eingeführten zum ausgeschiedenen Aceton in weiten Grenzen von der auf 1 kg entfallenden Menge unabhängig war, diese Konstanz war grösser noch in den auf die Atemluft entfallenden Anteilen als in den auf den Urin kommenden. Ein Vergleich dieser am Tier gewonnenen Resultate, die, wie gesagt, manche Widersprüche an sich haben, mit den am Menschen festgestellten macht es wahrscheinlich, dass der Mensch ein Oxydationsvermögen für Aceton besitzt, über dessen Grösse sich exakte Angaben nicht machen lassen, und dass grössere Mengen von Aceton im Organismus entstehen können, ohne dass es, wie es ja unter normalen Verhältnissen der Fall ist, zur Ausscheidung irgendwie bedeutender Quantitäten kommt. Vergleichen wir mit diesen Resultaten die über Oxydierbarkeit des Acetons extra corpus gesammelten Erfahrungen, welche wir bereits früher S. 3 wiedergegeben haben, so ergibt sich, dass die schwere Oxydierbarkeit des Acetons mit chemischen Mitteln und Organauszügen sich in dem Umfange am lebenden menschlichen vollernährten Organismus nicht bestätigen lässt.

v. Frerichs[1]) hat Menschen bis 40 g Acetessigsäure resp. acetessigsaures Natron gegeben, danach aber wohl Acetonurie, anscheinend auch Ausscheidung von Aceton durch die Lungen, nie aber Diaceturie beobachtet.

Geelmuyden[2]) nahm an einem Tage bei gewöhnlicher Kost 21 g Acetessigsäure und 15 g Natriumbicarbonat zu sich, es wurden danach 0,73% als Aceton oder Acetessigsäure wieder durch die Nieren ausgeschieden. Die Entscheidung, ob Acetessigsäure als solche wieder zur Ausscheidung kam, liess sich bei der geringen Menge und

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 6. 1883.
[2]) Skand. Arch. f. Phys. Bd. 11. 1901.

der Unempfindlichkeit der Eisenchloridreaktion nicht herbeiführen. Leider wurde die Ausscheidung durch die Lungen nicht berücksichtigt.

Auch bei Hunden fand Frerichs[1]) die Acetessigsäure, die ihnen per os beigebracht wurde, nicht im Harn wieder; das bestätigt Albertoni[2]). Wohl aber war nach letzterem die Säure nachweisbar, wenn den Hunden zugleich eine gewisse Menge doppelt kohlensauren Natriums gegeben wurde, so dass der Harn alkalisch oder neutral wird. Bei Kaninchen findet sich Acetessigsäure nach ihrer Einverleibung per os auch ohne Beigabe von Alkalien wieder.

Auch v. Jaksch[3]) bestätigte die Befunde von Frerichs. Der Harn von Tieren enthielt auch nach hohen Dosen von Acetessigsäure diese nicht, wohl aber reichlich Aceton. Schwarz[4]) fand bei Acetessigsäuredarreichung an Hunde weder Eisenchlorid- noch Jodoformreaktion im Harn, ebensowenig Jodoformreaktion im Exhalat. Bei Tieren war nach Geelmuyden[5]) die Menge des nicht umgesetzten subkutan eingespritzten acetessigsauren Natrons etwas höher als beim Menschen, 2,5 % gegen 0,7, doch wurde in diesen Versuchen das Aceton der Atemluft mitbestimmt, sodass das Plus auf dessen Werte zurückzuführen ist.

Es ist nach diesen Versuchen jedenfalls die Oxydationskraft des vollernährten Menschen gegenüber der Acetessigsäure gross, grösser wahrscheinlich als für das Aceton, wenn es in erheblichen Mengen auf einmal per os beigebracht wird. Das würde im Einklang stehen mit der Schnelligkeit und Leichtigkeit, mit der auch extra corpus die Acetessigsäure in Aceton übergeht.

Dem normalen Menschen habe ich (s. S. 236) zuerst β-Oxybuttersäure, und zwar subkutan 5 g β-oxybuttersaures Natron, einverleibt. Es waren danach weder Acetessigsäure noch β-Oxybuttersäure im Harn nachweisbar, auch liess sich in Urin und Atemluft keine wesentliche Acetonvermehrung feststellen. Beim Tier hat Schwarz[4]) allein und zuerst mit der optisch aktiven Säure experimentiert, während Araki[6]) den Befund erhob, dass normale Tiere die optisch inaktive vollständig zu Kohlensäure verbrennen. Schwarz wies in einem Versuch nach

---

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 6. 1883.
[2]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 18. 1884.
[3]) Ueber Acetonurie nnd Diaceturie. Berlin 1885.
[4]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 40. 1898.
[5]) Skand. Arch. f. Phys. Bd. 11. 1901.
[6]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 18. 1893.

Einverleibung von 3,2 g β-oxybuttersauren Natrons per os 2,1 g im Harn nach, in einem zweiten drehte der Harn etwas stärker links, in beiden waren Legals und Gerhardts Reaktion negativ. Im 3. Versuch wurden 0,5 g per os komplett verbrannt. Schwarz glaubt demnach, dass der Tierkörper nur bis zu einem gewissen Grade imstande ist β-Oxybuttersäure umzusetzen.

Abhängigkeit der Oxydationsenergie von Nährstoffen.

Wie ändern sich diese Verhältnisse betreffs der Oxydierbarkeit der Acetonkörper bei Entziehung von Nährstoffen respektive bei Hinzufügung solcher nach eingetretener Acetonkörperausscheidung? Wir bedürfen der Beantwortung dieser Fragen, um entscheiden zu können, ob bei dem Zustandekommen der Acetonurie durch Entziehung der Kohlenhydrate nur der infolge derselben eintretende Zerfall von Körpersubstanz die Acetonkörper liefert oder ob gleichzeitig eine Abnahme der oxydativen Leistung des Protoplasmas mit dieser Kohlenhydratentziehung Hand in Hand geht. Dass nur die Oxydation durch Fortlassung der Kohlenhydrate geändert und so die in normalen Mengen gebildeten Acetonkörper der Oxydation entzogen würden, ist doch nicht wahrscheinlich, während ein Zusammenwirken von Zerfall und Oxydationsstörung nicht so fern liegt.

Rosenfeld[1]) gab einer Versuchsperson, die bei 700 g Fleisch 80 mg Aceton ausschied, zu derselben Kost 3 g Aceton, dabei schied sie 90 mg aus, und er schliesst, dass die acetonurischen Menschen Aceton oxydieren können. Schwarz[2]) fütterte Hunde mit Aceton einmal bei gemischter Kost, dann in einer Periode der Fleischdiät und stellte in einem Versuch fest, dass die Prozentzahlen des wiedergefundenen Acetons in der Fleischperiode etwas höher waren als bei gemischter Kost. Dasselbe war der Fall bei völliger Karenz.

Geelmuyden[3]) hat den Einfluss der Kohlenhydratentziehung und der Inanition auf die Oxydationsfähigkeit für Acetessigsäure geprüft, er stellte in einem Versuch an sich fest, dass beim Menschen, wenn er kohlenhydratfreie Kost geniesst, 5—6 % der eingeführten Acetessigsäure der Oxydation entgehen, während diese Menge beim vollernährten Menschen nur 0,73 % beträgt, er schliesst, dass es beim völligen Hungern ebenso sein wird. Der Hund verbrennt dagegen auch im Hunger die Acetessigsäure ganz. Es wäre nach diesen Resultaten in der Umsetzung des Acetons und der Acetessigsäure bei Menschen,

---

[1]) Zentralbl. f. inn. Med. 1895.
[2]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 40. 1898.
[3]) Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 11. 1901.

die hungern oder keine Kohlenhydrate geniessen, gegenüber vollernährten ein, wenn auch geringer, Unterschied festgestellt, und zwar am grössten in Bezug auf die Acetessigsäure. Letzteres stimmt schwer mit den an vollernährten Menschen gewonnenen Resultaten, welche die Acetessigsäure besser verbrannten als das Aceton, und mit den chemischen Eigenschaften der so unbeständigen Säure. Zudem ist wieder ein durchgreifender Unterschied im Verhalten des tierischen und menschlichen Organismus gegenüber den Acetonkörpern festgestellt, der hungernde Hund verbrennt alle Acetessigsäure, der völlig hungernde Mensch nicht.

v. Jaksch[1]) hat durch die Einführung von Aceton in grosser Menge (20 g pro die) und durch Darreichung von acetessigsaurem Natron eine bereits bestehende Diaceturie weder verstärken, noch eine solche in Fällen, wo sie nicht bestand, hervorrufen können. Auf das Auftreten von Aceton ist bei den Versuchen anscheinend nicht geachtet worden. Ferner habe ich beim Diabetes in 2 Fällen 5 g β-oxybuttersaures Natron unter die Haut gebracht, und konnte eine Vermehrung der Gesamtacetonmenge danach feststellen, während sich Acetessigsäure und β-Oxybuttersäure im Harn nicht auffinden liessen. [Näheres siehe S. 238.]

Minkowski[2]) hat einem Hunde mit Pankreasdiabetes 10 g β-oxybuttersaures Natron aus Menschenharn per os gegeben und fand im Harn, der vorher keinen der Acetonkörper enthalten hatte, β-Oxybuttersäure, Acetessigsäure in grosser Menge und reichlich Aceton. Während, wie vorhin hervorgehoben, Schwarz[3]) feststellen konnte, dass normale Hunde Acetessigsäure völlig verbrannten, konnte ein solcher mit Pankreasdiabetes die gleiche Menge nicht oxydieren, er schied Aceton und Acetessigsäure aus, ein anderer nur Aceton, und Schwarz glaubt, dass an diesem verschiedenen Ausfall des Versuchs die Schwere des Diabetes schuld sein könne. Er hält den experimentellen Beweis für erbracht, dass die Oxydation der Acetessigsäure im diabetischen Organismus anders vor sich geht als im normalen. Geelmuyden[4]) verwandte die Phloridzinglycosurie, um zu prüfen, welcher Zusammenhang zwischen Zuckerausscheidung und Acetonurie besteht und ob eine spezifische Oxydationsstörung beim Diabetes gegenüber den Acetonkörpern etwa nur in der fehlenden Ausnutzung der Kohlen-

[1]) Ueber Acetonurie u. Diaceturie. Berlin 1885.
[2]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 31. 1893.
[3]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 40. 1898.
[4]) Skand. Arch. f. Phys. Bd. 11. 1901.

hydrate begründet sei. Die Werte der bei Phloridzinglycosurie nicht umgesetzten Acetessigsäure betrugen in 3 Versuchen 5,4, 5,5 und 6 %, während bei dem einfachen Fehlen der Kohlenhydrate in der Nahrung ein normaler Mensch 6,2 % unoxydiert entleerte und der normale Hund mit Kohlenhydratmangel in der Nahrung alle Acetessigsäure umsetzte. Die von Schwarz beim Pankreasdiabetes des Hundes gefundene Herabsetzung der Fähigkeit Acetessigsäure zu verbrennen, ist, wie er selbst angibt, nicht gross, sie würde, schliesst Geelmuyden aus den Versuchsergebnissen von Schwarz, im schwersten Diabetes mit grösstmöglichster Ausschaltung des Kohlenhydratstoffwechsels und starker Acetonurie viel grösser ausfallen. Geelmuyden glaubt, dass seine Versuche auch für die β-Oxybuttersäure Gültigkeit haben, er fasst, und dazu berechtigt ihn wohl am meisten unsere Anschauung über die Phloridzinglycosurie, die diabetische Acetonurie als eine sekundäre Erscheinung auf, als eine durch den Kohlenhydratmangel verursachte Herabsetzung der oxydativen Leistung gegenüber den entstehenden Acetonkörpern und glaubt, dass auch die klinischen Erfahrungen dafür sprechen. Aber er fährt fort: „Es scheint also wirklich beim Diabetes Acetonurie vorzukommen, selbst bei einer Umsetzung von Kohlenhydraten, welche beim gesunden Menschen genügen würde, Acetonurie zu verhindern.“ Ich werde auf diesen Punkt im Kapitel „diabetische Acetonkörperausscheidung“ natürlich näher eingehen müssen, möchte daher hier nur feststellen, dass, während eine bemerkenswerte Gleichheit der Ergebnisse über den wichtigen Punkt der herabgesetzten Oxydationsfähigkeit gegenüber den Acetonkörpern im Diabetes nach den freilich in geringer Anzahl vorliegenden Versuchen an Mensch und Tier nicht zu verkennen ist, die Abhängigkeit dieser von dem Fehlen der Kohlenhydrate unerwiesen erscheint, denn eine Giftwirkung ist nicht ausgeschlossen.

Bemerkenswert ist mir ferner die auffallende Uebereinstimmung in der Art der Ausscheidung der Acetonkörper zwischen dem schwererkrankten Diabetiker und dem phloridzinvergifteten Hund. Von der Gesamtmenge des Acetons verliessen durch die Nieren den Körper beim nicht vergifteten Hund 39,5—63,1 %, beim Hund mit Phloridzindiabetes 51,2—81,9 %. Was Schwarz[1]) bei schwerkranken Diabetikern festgestellt hat, konnte so Geelmuyden[2]) an seinen Hunden mit Phloridzinglycosurie bestätigen, nämlich dass das Ver-

[1]) Verhdlgn. d. 18. Kongr. f. inn. Med. 1900.

[2]) Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 11. 1901.

hältnis der Acetonmengen in Harn und Atemluft sich gegenüber dem im gesunden Organismus bestehenden derart umkehrt, dass die grösseren Mengen mit dem Harn ausgeschieden werden.

Hungernder Hund 5,5 kg schwer.

Versuchsanordnung	Urinmenge	Aceton
Hunger	200	4,64 mg
50 g Fett (Butter) per os 2 × 12 Min. Erstickung	96	1,93
50 g Traubenzucker 2 × 12 Min. Erstickung	220	nicht bestimmt
Hunger	210	4,0
50 g Nutrose 2 × 12 Min. Erstickung	130	2,90
Hunger	200	6,08
50 g Fett 0,05 M. 2 × 25 Min. Erstickung	540	27,82
50 g Traubenzucker 0,05 M. 2 × 25 Min. Erstickung	90	2,46
50 g Nutrose 0,05 M. 2 × 25 Min. Erstickung	230	2,90
50 g Fett	120	1,06

Wirkung des Sauerstoffmangels.

Ich füge hier einen von Dr. Bendix und mir beim Hunde angestellten Versuch an, der meiner Ansicht nach zeigt, dass das Fehlen des Sauerstoffs imstande ist, beim Hunde die Acetonurie in die Höhe zu treiben, wenn man zugleich Fett einverleibt, während dem Fettgenuss allein eine solche Wirkung nicht zukommt. Die Werte an den Hungertagen betragen 4,64, 4,0, 6,08 mg Aceton, an den Tagen der Eiweisszufuhr 2,9 und 2,9. Die Erstickung dauerte bei dem ersten Wert 24 Minuten in 24 Stunden, beim zweiten 50 Minuten, der Hund wurde unter eine grosse Glasglocke, die dicht schloss, gebracht. Bei Zufuhr von 50 g Traubenzucker, 50 Minuten dauerndem Sauerstoffmangel und Injektion von 0,05 g Morphium wurden 2,46 mg Aceton im Harn gefunden. An den Tagen mit Einverleibung von 50 g Butter wurden ausgeschieden 1,93, 1,06 und 27,82. Bei 1,06 mg wurde nur Fett gefüttert, bei 1,93 kam 2 × 12 Minuten Erstickung hinzu,

und bei 27,82 wurde die Erstickung 2 × 25 Minuten herbeigeführt und 0,05 g Morphium, das bei der Traubenzuckerzufuhr keine Wirkung erkennen liess, eingespritzt. Reale und Boeri[1]) beobachteten ebenfalls bei Hunden, denen die Atmung behindert war, neben einer Vermehrung der Eiweisszerfallsprodukte eine solche des Acetons. Nach CO-Vergiftungen ist Glykosurie häufig beobachtet, und so hätten wir bei Herabsetzung der Sauerstoffmenge wie auch bei der Narkose die Schädigung, welche der gesamte Stoffwechsel im Protoplasma erfährt, ausgedrückt in abnormer Ausscheidung der Zerfallsprodukte des Eiweisses, der Fette und Kohlenhydrate. Gifte, welche die Blutkörperchen zerstören, entziehen dem Organismus ebenfalls Sauerstoff und so fanden Tuczek[2]) nach Antipyrinvergiftung, Boeri[3]) nach Gaben von Pyrodin Acetonvermehrung. (Näheres s. im Kapitel „die rein toxische Form der Acetonkörperausscheidung mit Einschluss der nach Narkosen".)

9. Operative Erzeugung der Acetonkörper.

Man hat sich, um auf dem operativen Wege die Acetonkörper zu erzeugen, einmal an das Nervensystem gehalten, dann an das Pankreas, und es ist bemerkenswert, dass sich mit dem ersteren Problem vorwiegend Italiener befasst haben, dass der Einfluss der Pankreasexstirpation auf das Erscheinen der Acetonkörper von denjenigen Forschern festgestellt ist, die unser Wissen vom Diabetes durch die Pankreasexstirpation gefördert haben.

Pankreasexstirpation.

von Mering und Minkowski[4]) wiesen Aceton in der Regel schon in den ersten Tagen nach der Operation nach, später wurde die Acetonreaktion stärker, dann trat auch die Acetessigsäure auf, und damit erschienen ebenfalls linksdrehende Substanzen. Aus dem 24stündigen Harn eines Hundes, dem 14 Tage vorher das Pankreas exstirpiert war, wurden 3—4 g reiner β-Oxybuttersäure gewonnen. In der späteren Publikation gibt Minkowski[5]) an, dass, während sich mässige Mengen von Aceton häufiger im Harn der diabetischen Tiere fanden, das Auftreten von beträchtlichen Mengen der Acetonkörper insgesamt durchaus keine regelmässige Folge der

[1]) Wien. med. Woch. 1895.
[2]) Berl. klin. Woch. 1889.
[3]) Riv. clin. e terap. XIII. 1891.
[4]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 26. 1890.
[5]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 31. 1893.

Pankreasexstirpation ist; sie wurden jedenfalls in der Mehrzahl der Fälle vermisst. In dreien von den 5 Fällen, bei denen Minkowski das Vorhandensein derselben mit Sicherheit feststellte, trat die Oxybuttersäure auf, als der Diabetes schon 2—3 Wochen bestanden hatte und die Tiere stark abgemagert waren. Die beiden Tiere, bei denen die Eisenchloridreaktion bereits gegen Ende der ersten Woche positiv ausfiel, erbrachen andauernd die Nahrung und gingen am 7. bezw. 14. Tage ein. Minkowski äussert sich dahin, dass das inkonstante Auftreten der Acetonkörper nicht für einen direkten Zusammenhang zwischen ihnen und der Zuckerentstehung spricht, dass ihre Ausscheidung als eine Komplikation des Diabetes anzusehen sei. Azémar[1]) fand nach Exstirpation des Pankreas beim Hund konstant Acetonurie, die Intensität derselben entsprach der Schwere des Diabetes und der Glykosurie. Die Acetonmenge kann auf 0,4—0,5 g pro l steigen, die Transplantation des Pankreas unter die Haut verhindert die infolge der Exstirpation aufgetretene Acetonurie. Azémar bringt also die Entstehung des Acetons in direkten Zusammenhang mit der Entfernung des Pankreas. Auch nach Baldi[2]) haben Hunde mit Pankreasdiabetes Aceton im Harn, er konnte regelmässige Beziehungen zwischen dem Aceton und den anderen Stoffwechselprodukten nicht erkennen.

Mir erscheint es von Bedeutung, dass die Frage, ob wirklich bei jedem Tier mit Pankreasdiabetes auch quantitativ eine Vermehrung des Acetons sich nachweisen lässt, an der Hand neuer Experimente nachgeprüft wird. Natürlich kann eine solche Vermehrung erst dann auf Rechnung des Pankreasverlustes gesetzt werden, wenn die Wirkung der Operation mit ihrer Narkose abgeklungen und die Ernährung eine reichliche ist. Es ist doch wichtig zu entscheiden, wie das Verhältnis der Acetonkörper zu den andern Stoffwechselstörungen beim Pankreasdiabetes sich gestaltet, ob nicht durch die Entfernung des Pankreas ein derartig schädigender Einfluss auf das gesamte Protoplasma ausgeübt wird, dass auch das Fett abnormen Umsetzungen verfällt. Wie man im Kapitel „diabetische Acetonkörperausscheidung" erkennen wird, lassen sich eine Reihe von Anhaltspunkten für diese Ansicht beibringen und ihre Bestätigung beim experimentellen Diabetes, wie sie von Azémar und Baldi geliefert scheint, würde dieselben kräftiger stützen. Zu bedenken ist freilich dabei, dass, wie ich S. 93 des näheren ausgeführt habe, zwischen dem Stoffwechsel des Menschen

[1]) Compt. rend. soc. biol. Bd. 49. 1897.
[2]) Arch. ital. di farmacol. e terap. 1893.

und Hundes in Bezug auf Acetonbildung und -Umsetzung grosse Unterschiede wohl bestehen. Trotzdem scheinen mir die Versuche aussichtsvoll zu sein, da der pankreasdiabetische Hund, wie die Untersuchungen von Minkowski[1]) und Schwarz[2]) ergeben haben, die Acetonkörper nicht in normaler Weise abzubauen vermag. Ich vermute, dass dieses herabgesetzte Oxydationsvermögen beim Hunde nach Entfernung des Pankreas, das doch wohl in einer Schädigung des gesamten Protoplasmas seinen Grund haben muss, denn wir können keinem besonderen Organe die Acetonkörperbereitung allein zuschreiben, bei allen pankreasdiabetischen Hunden hervortreten müsste.

Eingriffe am Nervensystem.

Wie eine Fata morgana sind im Anfang der neunziger Jahre vor allem von seiten italienischer Forscher die Bestrebungen hervorgetreten, den sicher vorhandenen Einfluss des Nervensystems auf den Gesamtstoffwechsel, in diesem Falle auf den der Acetonkörper, experimentell zu beweisen, und ebenso schnell sind sie in Vergessenheit geraten; sie haben keine Weiterbearbeitung gefunden, und niemand spricht mehr von ihnen. Wie bei vielen Problemen von grosser Tragweite, die uns so greifbar einfach und klar zu sein scheinen, so zeigte es sich auch hier; die Versuche bewiesen nicht, dass eine Acetonurie auf nervöser Basis zustandekommen kann, sondern dass die so naheliegende Tatsache sich auf dem eingeschlagenen Wege nicht beweisen liess. Denn es unterliegt für mich keinem Zweifel, dass, wie wir einen Diabetes nach starken Erschütterungen des Nervensystems entstehen sehen, auch die Acetonkörperbildung und mit ihr das Coma von deprimierenden Einflüssen auf das Nervensystem abhängig sind. Manches Coma verdankt seine Entstehung gemütlichen Depressionen, Acetonvermehrung bei Diabetikern, denen z. B. die Abreise aus der Klinik mit ihren Erregungen bevorstand, habe ich wiederholt feststellen können. Ebensowenig wie die Erschütterung des gesamten Nervensystems, welche einen Diabetes herbeiführt, auf ein Organ allein wirken kann, sondern ein Darniederliegen der gesamten Zellen bewirken muss, ebensowenig kann diese Herabsetzung oxydativer Leistungen sich auf den Kohlenhydratumsatz allein beziehen, die Schädigung des gesamten Protoplasmas muss auch einen abnormen Fettzerfall hervorrufen, der in der Acetonvermehrung zum Ausdruck kommt. Dass wir diesen Einfluss nervöser Vorgänge auf die Entstehung der Acetonkörper nicht auf die Weise dartun können, wie es bislang meist versucht ist, beweist die

[1]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 31. 1893.
[2]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 40. 1898.

Durchsicht der in Kürze wiedergegebenen Experimente; ich muss aber dabei bemerken, dass mir das Studium der Originalarbeiten nur in beschränkter Weise möglich war.

Lustig[1]) hat unter aseptischen Kautelen den Plexus solaris bei 11 Kaninchen und 2 Hunden exstirpiert; die Mehrzahl der Tiere überstand die Operation 2—3 Wochen, sie magerten trotz ungestörter Fresslust ab. In den ersten Tagen nach der Operation war der Harn in vielen Fällen zuckerhaltig, verschwand der Zucker, so trat Acetonurie, später Albuminurie auf. Daneben fanden sich Abnahme des Harnwassers, hyaline Cylinder, rote und weisse Blutkörperchen und Nierenepithelien. Der Tod trat bei den meisten Tieren ein, plötzlich, ohne besondere vorausgehende Erscheinungen. Zwei Kaninchen überlebten den Eingriff, Acetonurie und Albuminurie verschwanden bei ihnen allmählich. Bei der Autopsie der plötzlich zugrunde gegangenen fand sich nur eine leichte parenchymatöse Nephritis. Es war also experimentell eine Acetonurie erzeugt, diese trat aber erst nach einigen Tagen, in denen Glykosurie bestand, hervor und die freilich nicht festgestellten Säuren führten wohl zu einer Nephritis. Dem Leser, der in späteren Kapiteln die Verhältnisse der toxischen Acetonkörperausscheidung, speziell die nach Narkosen studiert hat, müssen hier Resultate einfallen, wie ich sie nach Narkosen in ganz wenigen Fällen freilich gewann. Auch in diesen trat nach der Narkose zuerst eine Glykosurie auf, Aceton, das sonst meist vorhanden war, fehlte in der zuckerhaltigen Portion, war erst in der zweiten nachzuweisen. Aber die Wirkungen der Narkose dokumentieren sich jedenfalls am Menschen in dieser Weise in zu wenig Fällen, als dass man berechtigt wäre alle von Lustig gewonnenen Resultate mit der Narkosewirkung zu erklären. Eine Summe von Faktoren ausser der Narkose aber lassen sich bei diesen Versuchen nicht ausschalten, die vielleicht ebensogut wie die Entfernung des Plexus solaris zur Erklärung für die entstandene Zuckerausscheidung und Acetonbildung herangezogen werden könnten, so der Schreck, die Fesselung, die Kältewirkung, die Desinfizientien, eine mangelhafte Ernährung gleich nach der Operation, fieberhafte Komplikationen, die infolge des Plexusmangels ungenügende Ausnutzung der Nahrung, denn die Tiere sterben trotz guter Nahrungsaufnahme unter starker Gewichtsabnahme. Nachdem Peiper[2]) von diesen Faktoren die Sublimatintoxikation hervorgehoben und deren Mitwirkung allerdings nur

[1]) Arch. p. l. Scienze Mediche. Bd. 13. 1890.
[2]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 17. 1890.

für die Nephritis angeschuldigt hatte, hat Lustig[1]) die Versuche wiederholt, indem er einmal kein Sublimat verwandte, weiter die Eingriffe auf andere Teile des Nervensystems ausdehnte. Die Resultate waren die gleichen bei der Exstirpation des Plexus coeliacus, es trat ebenso Glykosurie und Acetonurie auf, dann leichte Albuminurie. An 4 Kaninchen wurde das Ganglion cervicale supremum entfernt, Lustig fand danach ausschliesslich Acetonurie, nur einmal flüchtige Glykosurie; dasselbe Resultat wurde erzielt durch Exstirpation des Ganglion cervicale inferius. Acht Resektionen je eines Nervus splanchnicus, 4 beider Nerven ergaben flüchtige Melliturie, leichte und flüchtige Acetonurie, 8 Exstirpationen des Plexus aorticus abdominalis riefen eine flüchtige Acetonurie hervor. Einstiche in die Rautengrube durch das Kleinhirn erzeugten immer eine vorübergehende Zuckerausscheidung und eine die Glykosurie stets überdauernde starke Acetonurie. Lustig zieht aus diesen neueren Versuchen den Schluss, dass kräftige Acetonausscheidungen nur veranlasst sind durch Exstirpation des Plexus solaris und durch die Verletzungen der Rautengrube, eine Glykosurie geht in den meisten Fällen voraus. Es scheint nach diesen Versuchen, dass sich eine einseitige stärkere Acetonurie ohne Beteiligung des Kohlenhydratstoffwechsels nicht leicht durch diese operativen Eingriffe erzielen lässt. Die Exstirpationen von nervösen Elementen, denen nur eine Acetonvermehrung folgte, sind aber eigentlich für unsern Zweck, einen direkten Zusammenhang zwischen Acetonurie und Läsionen des Nervensystems zu erweisen, die bedeutsameren; das wären die vom Ganglion cervicale supremum und vom Plexus aorticus, aber bei den ersteren kommt auch Glykosurie vor, und grade bei dem leichten Eingriff am Plexus aorticus, dem eine dreitägige Acetonurie folgte, wird der Verdacht am regsten, dass andere Ursachen für diese Acetonurie verantwortlich gemacht werden müssen. Durch die bei den übrigen Eingriffen gewonnenen Resultate, selbst wenn sie von anderen Untersuchern im vollen Umfang bestätigt wären, was, wie ich gleich zeigen werde, nicht der Fall ist, könnte vielleicht die Existenz eines traumatischen Diabetes gestützt werden, wenn nicht eben noch viele andere ihn auslösende Momente bei dieser Art der Versuche in Rechnung gestellt werden müssten. Oddi[2]) hat Lustigs Versuche an Hunden wiederholt, und zwar indem er folgende Gehirnverletzungen setzte: Stich in die Rautengrube durch das Kleinhirn oder mit Emporheben desselben, Durchschneidung des rechten Hirnstiels, Abtragung der motorisch-

[1]) Lo Sperimentale. Bd. 45. 1892.
[2]) Lo Sperimentale. Bd. 45. 1892.

sensorischen Gehirnrinde, eines Kleinhirnlappens. Im Gegensatz zu Lustig sah Oddi nach der Piqûre nur flüchtige Acetonurie bei Hunden, daneben Glykosurie und sehr leichte Albuminurie; in den Tagen, in denen die Glykosurie vorhanden war, fand sich Aceton nur in Spuren, sie trat nach dem Schwinden der Glykosurie deutlicher auf und endete am 7.—9. Tage, die Albuminurie trat erst am 2.—3. Tage der Acetonurie ein. Nach den andern Verletzungen waren ebenso flüchtige Glykosurie, vorübergehende Acetonurie und sehr leichte Albuminurie von kurzer Dauer festzustellen. Auch hier begann die Acetonurie meist erst am 2.—3. Tage, dauerte bis zum 7.—9., in einem zum Tode führenden Falle bis zu diesem. Polyurie und Abmagerung gingen mit dem Erscheinen der abnormen Produkte im Harn Hand in Hand. Die oben erhobenen Bedenken gegen die Gültigkeit dieser Versuche lassen sich auch hier geltend machen, dadurch aber, dass Oddi Lustigs Befunde im grossen und ganzen bestätigt, wird wenigstens die Wahrscheinlichkeit grösser, dass eine Summe von operativen Eingriffen beim Tier neben Glykosurie auch Acetonurie erzeugen kann, dass diese Wirkung nur durch den Eingriff an nervösen Elementen bedingt sei, konnte wer wollte auch aus diesen Versuchen herauslesen.

Anders aber gestalteten sich die Verhältnisse, als nun Nachuntersucher auftraten, welche auch das Vorhandensein der Acetonurie nach Operationen am Nervensystem in Frage stellten. Peiper[1]) hat bei 15 Kaninchen, von denen 11 die Operation längere Zeit überlebten, den Plexus solaris exstirpiert und sich zum Nachweis des Acetons der Reaktionen von Lieben, Gunning und Reynolds bedient, den Harn der Destillation unterwerfend. Er fand nur bei 2 Kaninchen trotz wochenlanger sorgfältiger Untersuchung Aceton, und zwar jedesmal nur in minimalen Spuren. Peiper nimmt als Grund für das Abweichen seiner Resultate von denen Lustigs und Oddis die Verschiedenheit der zum Nachweis des Acetons dienenden Reaktionen an. Bemerkenswert erscheint, dass auch die Glykosurieen nach Peipers Exstirpationen viel seltener waren, bei 5 trat am ersten oder zweiten Tage eben deutliche Reaktion hervor, bei einer wurde im späteren Verlauf einmal Zucker nachgewiesen, bei einer anderen wurde die zuerst intermittierende Glykosurie konstant bis zum Tode und erreichte Werte von 2,5—4 %.

Peiper verwandte zu seinen Operationen kein Sublimat, da er glaubt, dass Kaninchen selbst bei Verwendung schwächerer Lösungen

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 17. 1890.

Intoxikationserscheinungen zeigen. Christiani[1]) traf nach den von ihm vorgenommenen Exstirpationen des Plexus coeliacus nicht auf Acetonurie, nur auf Diarrhöen. Contejean[2]) erkennt der von Lustig und Oddi nach Entfernung des Plexus solaris beobachteten Acetonurie keinen spezifischen Charakter zu, sie findet sich nach ihm bei den verschiedensten Eingriffen und pathologischen Prozessen, besonders auch bei septischen Infektionen. Viola[3]) bezweifelt, da Lustig die Legalsche, von le Nobel modifizierte Reaktion benutzte, dass es sich um Aceton gehandelt hat und bringt eine Reihe von Argumenten gegen die Angaben von Lustig und Oddi vor. Conti[4]) gibt an, dass ein Operationstrauma, auch wenn die Bauchhöhle nicht eröffnet wird und kein Sublimat zur Anwendung kommt, häufig zur Erhöhung der Acetonurie führe. Azémar[5]) hält die Acetonurie nach Exstirpation des Plexus coeliacus immer für unbedeutend; sie beträgt beim Kaninchen höchstens 3, beim Hund höchstens 6 mg. Ich habe diese Ansichten der Gegner Lustigs und Oddis in Kürze wiedergegeben, sie zeigen die Unzulänglichkeit derartiger Versuche an Tieren, wenn es gilt, den Einfluss des Nervensystems auf die Acetonurie zu erweisen. Meine Anschauungen über die geringe Brauchbarkeit von Tierversuchen für diese Beweisführung wird gestützt durch das, was ich S. 93 über die abweichende Acetonbildung bei Hunden im allgemeinen angeführt habe.

Nervöse Einflüsse.

Einen andern Weg, die Bedeutung starker Einwirkungen auf das Nervensystem für das Auftreten von Acetonkörpern klarzustellen, hat Marro[6]) eingeschlagen, nachdem er[7]) eine Reihe von klinischen Beobachtungen gesammelt hatte, welche es ihm wahrscheinlich machten, dass der Schreck zur Acetonämie und diese zum plötzlichen Tode führen kann. Er liess Hunde 8 Stunden in die Tiefe sehen und stellte nach dem dadurch hervorgerufenen Schreck eine Acetonvermehrung fest. Ich selbst habe den Einfluss starker Erregungen auf die Acetonurie dadurch nachzuweisen versucht, dass ich bei zwei Männern, deren Urin in zwölf Stunden bei gewöhnlicher Kost nie mehr als 8 mg Aceton enthielt, nach dem Koitus von 12 zu 12

---

[1]) Riforma medic. 1891.
[2]) Arch. de physiol. Bd. 4. 1896.
[3]) Riv. gen. ital. di clin. med. 1892.
[4]) Riform medic. 1893.
[5]) Compt. rend. soc. biol. 49. 1897.
[6]) Edition française de la Puberté. Paris. 1901.
[7]) Journ. de l' Académie de méd. de Turin 1.

Stunden Acetonbestimmungen im Harn vornahm. Ich fand für die ersten 12 Stunden, in denen der Koitus ausgeführt wurde, 9, in den darauf folgenden 14 mg. Auch im nächsten Versuch trat die Acetonvermehrung erst in den zweiten 12 Stunden auf, ich bestimmte in den 12 Stunden, innerhalb derer die geschlechtliche Erregung stattfand, 7 mg, in den nächsten zwölf 24, in den dritten 10, in den vierten 14, in den fünften 8 mg. Man sieht, dass die Wirkung der Erregung auf die Acetonurie erst spät eintritt und länger andauert. Da die Nahrungsaufnahme keine Aenderung erfuhr, Muskelarbeit, wie erwähnt, keine Acetonvermehrung macht, so könnte man an einen nervösen Einfluss denken. Natürlich bin ich weit entfernt, die vermehrende Wirkung einer Alteration des Nervensystems auf die Acetonkörper als bewiesen anzusehen, das Studium der diabetischen Acetonurie aber wird weitere Anhaltspunkte liefern, und es steht zu hoffen, dass die Vermutung, das Verhalten unseres Nervensystems habe einen grossen Einfluss auf die Stoffwechselvorgänge, einmal sichergestellt werden kann, wenn wir als das Reagens dieser Wirkungen das Aceton nehmen und unsere Versuchsanordnung möglichst einwandsfrei gestalten. Zur Hebung dieser Hoffnung sollen meine wenigen Versuche beitragen.

10. Einfluss von Arzneimitteln.

Ein Teil der hierher gehörigen Angaben wurde in andern Kapiteln untergebracht, so ist der Einfluss der Alkalien gesondert studiert, die toxische Acetonkörperbildung musste an der Hand von Beispielen über Chloroform-, Aether-, Morphium-, Heroinwirkung erwiesen werden, bei der Besprechung des Zusammenhangs zwischen Acetonkörpern und Magendarmverhältnissen, speziell der des Entstehungsortes, musste auf die Wirkung der Mittel eingegangen werden, die Entleerung, Darmsekretion, Fäulnisvorgänge beeinflussen, so Opium, Kalomel, Benzol, Salol. Ich muss daher auf diese Kapitel verweisen, um mich nicht zu wiederholen.

Von der Inanitionsacetonurie gibt v. Jaksch[1]) an, dass sie durch Darreichung von Medikamenten, Bädern etc. nicht beeinflussbar erschien. Hirschfeld[2]) gab verschiedene Medikamente bei Eiweissfettkost. Die febrile Acetonurie durch Antipyretica herunterzudrücken hat man bislang nicht versucht, obwohl, wie ich annehmen

[1]) Ueber Acetonurie und Diaceturie. Berlin. 1885.
[2]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 28. 1895.

zu dürfen glaube, derartige Versuche uns über das Wesen der febrilen Acetonkörperbildung weitere Aufklärung bringen könnten. Meyer[1]) hat verschiedene Medikamente bei diabetischer Acetonkörperausscheidung angewandt.

Ich möchte glauben, dass uns über die Wirkung der Arzneimittel auf die Acetonkörper-Ausscheidung am besten Versuche an Gesunden orientieren werden; die vielen Eigenarten der verschiedenen Acetonurieformen und mancherlei Zufälligkeiten werden so am besten umgangen. Ich habe zu meinen Versuchen normale Menschen mit ausreichender Ernährung verwandt und halte weitere Untersuchungen in dieser Richtung für erwünscht. Da sich nach dem Gesagten eine Trennung der Resultate danach, bei welcher Form der Acetonkörperausscheidung die Medikamente versucht wurden, nicht durchführen lässt, so gebe ich eine tabellarische Uebersicht des bislang Bekannten, indem ich Unterabteilungen nach der Wirkung auf die Acetonkörperausscheidung mache. Also:

I. Ohne Wirkung auf die Acetonkörper.

Name d. Medikaments:	Dosis:	Quellenangabe:
Lebertran	—	v. Jaksch: Ueb. Acetonurie u. Diaceturie. Berlin 1885.
Mannit	—	„ „ „
Lichenin	—	„ „ „
Ol. ricini	—	Hirschfeld: D. med. Woch. 1893.
Karlsb. Wasser u. Salz	—	Hirschfeld u. v. Jaksch l. c.
Bitterwasser	—	Hirschfeld (l. c.)
Opium	Tinkt. 2× tgl. 15 Tr.	Hirschfeld: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 28. 1895.
Morphium	—	Hirschfeld: D. med. Woch. 1893.
Antipyrin	—	„ „ „ „ „
Salicylsäure	—	„ „ „ „ „
Arsen	—	Dario Baldi: Arch. ital. di farmacol. e terap. 1893.
Milchsäure	—	v. Jaksch l. c.
Kalomel	2—3 × tgl. 0,15	Lüthje (Zentralbl. f. inn. Med. 1899.)
Bromnatrium	3 × tgl. 1 g	Waldvogel.

II. Mit vermehrender Wirkung.

Benzol	tgl. 6 g	Meyer: In.-Diss. Strassburg 1895.
Salol	tgl. 5 g	„ „
Benzonaphtol	3—4 g pro die	„ „

[1]) In.-Diss. Strassburg. 1895.

	3 × tgl. 0,4	
Antipyrin	3 Wochen beim Kind.	Tuczek: Berl. klin. Woch. 1889.
Morphium	0,01—0,02	Waldvogel.
Heroin	0,005	„

III. Mit vermindernder Wirkung.

Mannit	50 g	Hirschfeld: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 28. 1895.
Kalomel	2 × tgl. 0,02	Meyer l. c.

Man sieht, Widersprüche sind vorhanden und weitere Untersuchungen sehr wünschenswert.

11. Formen der Acetonkörperausscheidung, welche vorwiegend oder allein durch Inanition bedingt sind.

Die Inanitionsacetonurie hat sich in die verschiedensten klassischen Formen gekleidet, sie ist die am besten gekannte. Und doch harren auch hier noch immer eine ganze Reihe von Fragen der Beantwortung, so vor allen die: welche der bisher unterschiedenen Formen der Acetonurie gehören hierher, sind nur durch Inanition bedingt, handelt es sich bei der mit Acetonkörperausscheidung einhergehenden Inanition um eine spezifische Form, was bedingt sie, wie verschwindet sie.

v. Jaksch[1]) teilte die pathologischen Acetonurieen in die febrile, die diabetische, die bei gewissen Formen von Carcinom, welche noch nicht zur Inanition geführt haben, die Inanitionsacetonurie, die bei Psychosen mit hochgradigen Aufregungzuständen, die Acetonurie als Ausdruck einer Autointoxikation. Es wird erst nach Besprechung aller, auch der seitdem hinzugekommenen Formen, nach kritischer Würdigung der Ergebnisse der Experimente möglich sein zu entscheiden, welche von den verschiedenen Formen wir als nicht durch Inanition allein bedingt anzusehen haben. Hier will ich nur einleitend bemerken, dass die Acetonurie bei Geistes- und Nierenkrankheiten und bei Digestionsstörungen nach unsern heutigen Anschauungen keiner andern Ursache als dem Zerfall des Fettgewebes infolge mangelhaften Ersatzes ihr Dasein zu verdanken scheinen, wenn auch bei letzterer Form eine Mitwirkung vom Darm aus resorbierter Gifte nicht ganz von der Hand zu weisen ist und wenn auch nervöse Einflüsse auf die Acetonkörperausscheidung vorhanden zu sein scheinen. Es sind daher auch mehr durch die Geschichte der Acetonurie gegebene Gründe, welche mich ver-

[1]) Ueber Acetonurie u. Diaceturie. Berlin 1885.

anlassen, als Unterabteilungen und neben der Inanitionsacetonurie die bei Geisteskrankheiten und die bei Digestionsstörungen gesondert abzuhandeln. Zweifelhaft erscheinen mir in Bezug auf ihre Stellung die Acetonurie bei Carcinomen, die bei macerierten Föten, die nach Alkalieinverleibung und Alkoholgenuss. Sie werden daher einer besonderen Gruppe eingeordnet und nach denen besprochen, welche sicher neben der Inanition noch toxischen Einflüssen oder diesen allein ihr Dasein verdanken, und nach allen diesen Formen die beim Diabetes. Ich werde später auszuführen haben, warum ich der Acetonkörperausscheidung beim Diabetes eine gesonderte Stellung vor den andern Formen einräumen muss.

Es wäre naheliegend, alle durch Inanition bedingten Formen der Acetonurie nach den Ursachen der Inanition einzuteilen, sie danach zu sondern, ob die Inanition durch verminderte Nahrungsaufnahme, durch vermehrten Verlust an Nährstoffen aus dem Darmtraktus infolge von Diarrhoen oder Erbrechen, durch gestörte Resorption zustande kam. Aber alle diese Verhältnisse greifen so ineinander, dass eine reinliche Scheidung nicht möglich ist und dass ich mich damit begnügen muss, den von früheren Autoren abgetrennten Formen, soweit sie unter den Begriff der Inanitionsacetonurie fallen, gesonderte Kapitel zuzuweisen. Ich spreche daher zunächst von der Inanitionsacetonurie im allgemeinen, darauf von der Acetonkörperausscheidung bei Erkrankungen des Nervensystems, dann von der bei Digestionsstörungen.

I. Die nur durch Inanition bedingte Acetonkörperausscheidung.

Ueber die Stärke der Acetonkörperausscheidung bei der Inanition und darüber, in welcher Reihenfolge die einzelnen Oxydationsstufen bei völliger Abstinenz Ausdruck des Fettzerfalls werden, gibt wohl hinreichend folgende Tabelle von mir Auskunft.

Nur Wassergenuss, völlige Inanition.

Hungertag	Urinmenge	Legals Reaktion	Gerhardts Reaktion	Na. β-oxybutyricum	NH_3
1	1460	neg	neg	0	0,8
2	970	sehr stark	sehr schwach	0,18	0,8
3	1080	tief schwarz	mittel stark	2,98	1,4

Diese Tabelle kann aber durchaus nicht als ein Schema gelten, ich werde gleich andere beibringen, in denen der Ablauf der Inanitionserscheinungen, soweit er im Urin durch Acetonkörperausscheidung

zum Ausdruck kommt, ein ganz anderer ist. Wir sehen aber aus diesem Versuch, dass neben das allmählich in immer grösserer Menge ausgeschiedene, durch die Legalsche Reaktion angezeigte Aceton die durch die Gerhardtsche Reaktion nachgewiesene Acetessigsäure tritt. Auch sie nimmt am 2. und 3. Tage zu und das am 2. Tage nur in ganz geringer Menge vorhandene β-oxybuttersaure Natron erreicht schon am 3. Tage eine ganz ansehnliche Grösse; das Ammoniak nimmt nicht in demselben Verhältnis zu. Es handelt sich in diesem Versuch um einen kräftigen, fettreichen jungen Mann. Die Versuchsperson der nächsten Tabelle ist dagegen schwächlich, das Fettpolster mässig. Hier erreicht der Acetonwert im Harn am 2. Tage eine hohe Ziffer, 699 mg, wie sie in keinem meiner Hungerversuche wiedergefunden wurde, neben einer mittelstarken Legalschen Reaktion ist schon die von Gerhardt am 1. Tage positiv, auch Linksdrehung lässt sich bereits feststellen. Die höchste Zahl Hirschfelds[1]) für Aceton im Hunger war 0,703 g, die F. Müllers[2]) 0,784. Am auffallendsten aber waren mir die Resultate, die ich an einem enorm kräftigen, gutgenährten, ausserordentlich widerstandsfähigen, nicht fettreichen, einem im Studentenmunde als „wüsten Kerl" bezeichneten Kollegen, gewann. Die Resultate waren so auffallend, dass ich im Anfang den Verdacht nicht unterdrücken konnte, die Versuchsperson unterwerfe sich der völligen Abstinenz nicht ganz. Aber der Gefrierpunkt des Urins sank am 2. Hungertage bei mittlerer Urinmenge auf 0,57°, war also fast gleich dem des normalen Blutes, N-, $\bar{U}$r- und NaCl-ausscheidung verliefen so typisch, dass eine richtige Durchführung des Versuches, an dem der Kollege grosses Interesse zeigte, nicht zu bezweifeln war. Der Kollege nahm weniger ab als die Versuchsperson der vorigen Tabelle, nämlich 2,3 kg gegenüber 3,3 kg.

W.	Am 1. Hungertag	Am 2. Hungertag	Am 3. Hungertag[1])
Menge	1320	1680	1050
Spez. Gew.	1017	1015	1013
Δ	1,24°	0,96°	0,85°
Ges. N.	12,7	14,1	9,8
$\bar{U}$r.	0,573	0,462	0,469 Verl. Ausfall.
Aceton mg	297	699	237
Linksdrehung[2])	0,6	1,6	0,8

[1]) und [2]) wie in folgender Tabelle.

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 28. 1895.

[2]) Virch. Arch. 131. Bd. Suppl.

W.	Am 1. Hungertag	Am 2. Hungertag	Am 3. Hungertag
Legals Reaktion	mittelstark	stark	mittelstark
Gerhardts „	schwach	mittelstark	eben positiv
Arnolds „	mittelstark	etw. stärker	mittelstark
NaCl	8,2	1,6	0,8
CaO	0,286	0,349	0,170
L.	**1. Hungertag**	**2. Hungertag**	**3. Hungertag [1])**
Menge	730	1350	1150
Spez. Gew.	1021	1006	1006
△	—	0,57°	0,68°
Ges. N.	5,9	6,7	6,8
Ür.	0,488	0,458	0,473
mg Aceton	5	6,6	62
Linksdrehung [2])	0	0	0
Legals Reaktion	negat.	negat.	eben positiv.
Gerhardts „	negat.	negat.	negat.
Arnolds „	negat.	negat.	negat.
NaCl	—	0,81	0,46
CaO	0,0943	0,205	0,202

[1]) An diesem Tage 300 g Traubenzucker in 600 ccm Wasser genossen, davon je 200 ccm um 10, 1 und 4 Uhr.

[2]) Die Linksdrehung ist im 1 dcm Rohr am Schmidt und Haenschschen Zuckerpolarisationsapparat bestimmt, nachdem $^1/_3$ der Tagesmenge eingedampft, mit Alkohol abs. aufgenommen, der Alkohol verjagt, der Rückstand in 30 ccm Wasser gelöst war.

Ich habe diese Tabellen für so bemerkenswert gehalten, dass ich sie hier in extenso wiedergegeben habe und zwar mit dem 3. Tage, an dem 300 g Traubenzucker per os genommen wurden. Auch an diesem Tage tritt der Unterschied zwischen beiden Versuchspersonen hervor, denn während die in der 1. Tabelle danach Zucker ausschied und eine Verminderung von Aceton und β-Oxybuttersäure aufwies, schien die Wirkung dieser Kohlenhydrate bei der andern nicht hervorzutreten, im Harn erschien kein Zucker. Die bislang nicht vorhandene Reaktion Legals wurde eben positiv, die Acetonmenge stieg von 6,6 mg auf 62. Nie wurde bei dem Kollegen in der Atemluft durch den Geruch, durch den ich schon ziemlich geringe Mengen nachzuweisen imstande bin, Aceton entdeckt, dagegen verbreitete die Versuchsperson mit der starken Acetonvermehrung im Urin den typischen Geruch im Zimmer, allen Anwesenden wahrnehmbar. Acetessigsäure

und β-Oxybuttersäure sind von dem Kollegen überhaupt nicht ausgeschieden worden. Dennoch glaube ich, dass sie am 3. Tage, an dem es zur vermehrten Acetonbildung kam, entstanden und im Blute kreisten, denn die Alkalescenz desselben, nach der Salkowskischen Methode, die ich[1]) empfohlen habe, bestimmt, war gesunken und der Gefrierpunkt des Blutes stieg auf 0,60° wohl entsprechend der Zunahme an fettsauren Salzen. Der Kollege hat weniger an Körpersubstanz eingeschmolzen, das zeigt sich in allen Ziffern der Tabelle L, die Zahl der im Urin ausgeschiedenen Moleküle erreicht Werte, wie wir sie in der vorigen Tabelle vergebens suchen; wie sparsam ging er mit seinen stickstoffhaltigen Bestandteilen um! Die Kalkwerte sind gering, erst am 3. Tage steigen sie und zwar über den Wert am 3. Tage in der vorhergehenden Tabelle, die Zahl für NaCl sinkt schon am 2. Tage bei ihm auf einen Wert, den die andere Versuchsperson erst am 3. Tage zeigt.

Was schliessen wir aus alledem für unsere Frage? Nun gewiss zunächst das, dass die Inanition bei verschiedenen Menschen gleichen Alters ganz verschiedene Wirkungen ausübt, dass die Acetonkörperausscheidung in der Inanition grossen Schwankungen betreffs der Grösse unterliegt, ja, dass sie bei völliger Inanition zwei Tage lang völlig fehlen kann. Liegt das daran, weil weniger Fett zerfällt oder werden die Zerfallsprodukte des Fetts in höhere Oxydationsstufen übergeführt? Gewiss! Der Kollege in der letzten Tab. ging mit allen seinen Körperbestandteilen sparsamer um, mit den chlorhaltigen, mit den kalkhaltigen und den Stickstoffsubstanzen. Die geringen Mengen an letzteren lassen nun daran denken, dass ein vermehrter Fettzerfall das Eiweiss schützte, denn die Gewichtsabnahme betrug 2,3 kg und diese Zahl wird durch den Verlust an Wasser bei gleichzeitiger Zuführung von 1 l Wasser und durch die im Urin bestimmten Substanzen nicht erklärt. Die Vermehrung des Wassers am zweiten Tage um 620 ccm kann auch von dem vermehrten Fettzerfall abhängen, und es erscheint also ziemlich sicher, dass Fett in grösseren Mengen eingeschmolzen wurde. Fett wurde aber so oxydiert, dass die zerfallenden Mengen erst am dritten Tage die Stufe des nachweisbaren Acetons erreichten. Und dass in diesem Falle besser oxydiert wurde, dafür spricht doch der Umstand mit, dass die Versuchsperson der vorhergehenden Tab. nach der Traubenzuckereinverleibung Zucker ausschied, der Kollege in der letzten Tab. nicht. Für die Grösse der ausgeschiedenen Acetonkörpermengen

[1]) Deutsch. med. Woch. 1900.

bei der Inanition, für die Oxydationsstufe, in der die Körper zur Ausscheidung gelangen, ist also neben der Menge des zerfallenden Körperfettes die des vorhandenen Sauerstoffs in hervorragendem Masse verantwortlich zu machen. Müller[1]) stellte an den hungernden Cetti und Breithaupt fest, dass die Acetonurie bei letzterem viel langsamer anstieg als bei Cetti, auch war die erreichte höchste Acetonmenge bei Breithaupt geringer. Hirschfeld[2]) hat auf die individuellen Unterschiede in der Höhe der Acetonausscheidung bei Fortfall der Nahrungskohlenhydrate hingewiesen; sie schwankt zwischen 200—700 mg, er fand bei gleicher Eiweissfettkost die höchste Acetonmenge eines 59jährigen Arbeiters zu 443 mg, die eines 30jährigen Arbeiters zu 241 mg, vielleicht spielt, wie er meint, das Alter ebenfalls eine Rolle in der Höhe der Acetonurie. Auch Gerhardt und Schlesinger[3]) weisen auf individuelle Verschiedenheiten in der Menge der bei reiner Fleischfettdiät ausgeschiedenen β-Oxybuttersäuremenge hin. Bei einem der Untersucher trat die Linksdrehung am 5., beim andern am 7. Tage auf. Bei Hagenberg[4]) war Legals Reaktion nach 17 stündiger Inanition positiv, etwa das gleiche fand ich bei einer andern Versuchsperson, bei der sie nach weiteren 9 Stunden wieder verschwunden war, aber bei doppelt so grosser Urinmenge. Auf den Gang der Acetonausscheidung in der Inanition unter Berücksichtigung der Atemluft komme ich später bei Besprechung eigener Versuche.

Acetessigsäure u. β-Oxybuttersäure.

Die Acetessigsäurereaktion im Urin soll nach v. Noorden[5]) gewöhnlich erst auftreten, wenn die Nahrungszufuhr durch lange Zeit jenen niedrigen Stand innegehalten hatte und die Kranken in einen jämmerlichen Ernährungszustand geraten waren. Meine in Tab. 112 niedergelegten Untersuchungen bei völliger Inanition ergaben für die β-Oxybuttersäure naturgemäss grössere Werte als sie Nebelthau[6]) bei seiner Patientin mit fast völliger 4tägiger Abstinenz beobachtete, er fand 0,08—0,18 g β-Oxybuttersäure, ich am dritten Tage 2,98 g Natr. β-oxybutyricum. Es ist interessant seine Zahlen mit den meinigen auch betreffs der andern Urinbestandteile zu vergleichen. Er fand an N 1,52—2,27, an NH_3 0,72—0,42, während ich entsprechend der vermehrten Säureausscheidung 1,4 am 3. Tage nachwies, an Aceton 240—350

[1]) Virch. Arch. Bd. 131. Suppl.
[2]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 28. 1895, 31. 1898.
[3]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 42. 1899.
[4]) Zentrbl. f. Stoffw. u. Verdkrht. I. 1900.
[5]) Lehrbuch der Pathol. d. Stoffw. Berlin 1893.
[6]) Zentrbl. f. inn. Med. 17. 1897.

mg, an Kalk 0,09—0,15 g. Auffallend ist mir sein Befund betreffs des Verhältnisses von β-Oxybuttersäure zur Acetessigsäure, er bemerkte, dass die Eisenchloridreaktion eher verschwand als die β-Oxybuttersäure, während ich mir die Ansicht gebildet habe, dass auch bei der reinen Inanition die β-Oxybuttersäure zuletzt erscheint und zuerst verschwindet. Ich glaube, dass dieser Unterschied unserer Ansichten in der geringeren Empfindlichkeit der Gerhardtschen Reaktion seinen Grund hat. Minkowski[1]) fand bei einem skorbutähnlichen Zustand 3 g β-Oxybuttersäure am Tage, die wohl auf Rechnung der Inanition zu setzen sind, Gerhardt und Schlesinger[2]) bestimmten sogar einmal 9 g bei Fleischfettkost.

So viel über die Ausdehnung und Grösse der Acetonkörperausscheidung in der reinen Inanition, ich glaube nach diesen Angaben nicht, dass unsere ungünstigen prognostischen Schlüsse, aus dem Auftreten der niedersten Oxydationsstufen hergeleitet, immer richtig sind, nicht einmal, dass zwischen dem Auftreten von Acetessigsäure und β-Oxybuttersäure und der Schwere der Inanition konstante Verhältnisse bestehen, ebensowenig dass bei Kranken das Vorhandensein eines jämmerlichen Ernährungszustandes angenommen werden muss, wenn das Aceton durch die übrigen Acetonkörper abgelöst wird.

Erklärung der Inanitionswirkung.

Wie wirkt nun die Inanition? Man könnte sich denken, dass allein ein Defizit an Kalorieen vom menschlichen Organismus mit Ausscheidung der Acetonkörper beantwortet würde. Dem widerspricht neben vielem anderen ein Versuch von mir, in dem ich einen kräftigen Mann vier Tage lang nur mit $1^1/_4$ l Bier und 750 g Weissbrot ernährte, ohne dass die Acetonmenge zunahm. Auch Rosenfeld[3]) beobachtete an seiner Versuchsperson R., dass wenn die Nahrung in 24 St. nur aus 145 g Rohrzucker bestand, die Acetonmenge im Harn nicht anstieg.

So muss also das Fehlen bestimmter Nährstoffe den Grund für die Acetonkörperausscheidung in der Inanition abgeben. Aus den eben mitgeteilten Versuchen ergibt sich, dass Eiweiss und Fett fehlen können, ohne dass es zur nennenswerten Acetonvermehrung kommt. Jede Inanitionsacetonurie lässt sich durch Zulage von resorbier- und assimilierbaren Kohlenhydraten schnell beseitigen. Danach scheint der Schluss berechtigt, dass es nichts ausmacht, ob völlig gehungert oder Eiweiss und Fett genossen werden. Rosenfeld[3]) hat in der Tat fest-

[1]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 19. 1885.
[2]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 42. 1899.
[3]) Zentrlbl. f. inn. Med. Jahrg. 16. 1895.

gestellt, dass es gleich ist für die Bildung der Acetonkörper, ob völlig gehungert wird oder ob Fett und Fleisch gereicht werden. Hirschfeld[1]) hat gleiches gefunden und daraus den Schluss abgeleitet, dass nur die Kohlenhydrate einen Einfluss auf die Acetonkörperbildung ausüben, dass ihr Fehlen die Inanitionsacetonurie schaffe. Ich möchte dagegen anführen, dass sich jedenfalls gegen diesen Satz in dieser einfachen Form Einwendungen machen lassen, die Verhältnisse liegen komplizierter. Auch ich[2]) hatte mich zunächst auf den Standpunkt Hirschfelds gestellt, aber die Ergebnisse Nebelthaus und meine weitern Versuche haben mich belehrt, dass zunächst ein wesentlicher Unterschied in der Höhe der Acetonkörperausscheidung besteht, einmal bei völliger Inanition, ein andermal bei einseitiger Eiweissernährung. Ich gebe daher hier zwei in Betracht kommende Tabellen.

Tag	Menge	mg Aceton	Legals R.	Gerhardts R.	Bemerkungen
1	1130	18	negativ	negativ	Reine Eiweisskost
2	1400	60	mässig	„	„
2	1640	45	mittelstark	„	„
4	1320	23	mittelstark	„	„

Tag	Menge	mg Aceton	Legals R.	Gerhardts R.	Bemerkungen
1	1260	13	negativ	negativ	Reine Eiweisskost
2	1820	36	schwach	„	„
3	1050	14	negativ	„	„
4	1270	36	schwach	„	„

Es geht aus ihnen unzweideutig hervor, dass reine Eiweisskost dieselben Acetonwerte nicht schaffen kann, wie die völlige Inanition durchschnittlich. Die Acetessigsäure ist nach Gerhardts Reaktion nicht vorhanden gewesen und man vergleiche nun hiermit die Verhältnisse in meinen Versuchen über völlige Inanition. Es müsste danach die grosse Zulage von Fett bei Eiweissfettkost bewirken, dass Rosenfelds und Hirschfelds Ansicht von den gleichen Acetonwerten bei Eiweissfettkost und völliger Inanition zu Recht besteht, zumal auch Hirschfeld die mässige Eiweiss- und die reichliche Fettzufuhr betont. In der Tat habe ich in beiden Versuchen durch Fettzulage bei einseitiger Eiweisskost die Acetonmenge auf Werte treiben können, die höher waren als die vorher erreichten, aber doch

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 28. 1895.
[2]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 38. 1899.

den bei völliger Inanition erzielten nicht ganz gleichkamen. Die Verhältnisse liegen demnach so, dass reine Eiweisskost die Acetonkörperbildung lange nicht so stark beeinflusst wie das Fehlen von Eiweiss, Fett und Kohlenhydraten in der völligen Inanition. Durch Zulage von Fett kann ich die Acetonwerte bei einseitiger Eiweisskost fast auf die bei völliger Inanition erreichten bringen. Daraus geht hervor, dass bei Eiweissfettkost es nicht der Mangel an Kohlenhydraten allein ist, der die Acetonausscheidung in die Höhe treibt, er ist ja sowohl bei reiner Eiweisskost, bei Eiweissfettnahrung, wie bei völliger Inanition vorhanden, sondern das Fett. In diesem Falle allerdings wohl das Nahrungsfett, da aber Inanitionsacetonurie und Eiweissfettacetonurie annähernd gleich sind, so ist der Schluss berechtigt, dass die Inanitionsacetonkörperbildung nicht allein, wie Hirschfeld meint, durch das Fehlen von Kohlenhydraten bedingt wird, sondern auch durch Fettumsatz, wenn Nahrungsfett fehlt, durch Umsatz des Körperfettes. Es würde sich verlohnen, bei einseitiger Eiweissfettkost bald Variationen in der Grösse des zugeführten Eiweisses, bald des Fettes eintreten zu lassen, ich hoffe Versuche in dieser Richtung bald anstellen zu können. In den ersten Tagen kann man den Unterschied der Wirkung zwischen reiner Eiweisskost und völliger Inanition am besten konstatieren. Das Fett spielt eine grössere Rolle in der Inanitionsacetonurie, als sie ihm trotz vieler physiologischen Tatsachen zuerkannt ist. Der Gehalt des Blutes an Fett kann nach Schulz[1]) im Hunger aus dem Grunde vermehrt werden, weil es aus den Fettdepots aufgenommen und verschiedenen Organen mit dem Blute zugeführt wird. Man kann behaupten, dass beim Hungern gewöhnlich der grösste Teil der Ausgaben durch Zersetzung von Fett, und nur ein kleiner Teil durch Zersetzung von Eiweiss gedeckt wird (Hammarsten[2]). Bei Eiweissfettkost und völliger Inanition kommt es zu fast gleichen Acetonwerten im Urin; der Fortfall der Kohlenhydrate ist die Ursache bei ersterer nicht allein, das beweisen sowohl ein Vergleich mit den Werten bei reiner Eiweisskost wie die Vermehrung des Acetons durch Fettzulage bei einseitiger Eiweissernährung, wie ich sie fand, also wohl auch bei letzterer nicht. Man wird einwenden, das sei ein Streit um des Kaisers Bart, denn Kohlenhydratmangel und Fettzerfall ständen in enger Beziehung, ich aber betone, dass es einen grossen Unterschied ausmacht, ob ich sage, die Inanitionsacetonurie entstehe durch Fortfall der Kohlenhydrate oder durch Zerfall des Körperfetts. Der Fettumsatz ist das Ausschlaggebende.

[1]) Pflügers Arch. 65.

[2]) Lehrb. d. physiol. Chemie. Wiesbaden 1899.

Hungerversuch mit Traubenzucker und Brötchen.

Dat	Zeit des Atmens	mgr. Aceton der Atemluft in 1 St.	mgr. Aceton der Atemluft in 8 St.	Zeit des Urin lassens	Also Urin von St.	Also Urin von Min.	mgr. Aceton in gesamt Urin	Urin menge	Reaktionen Leg.	Reaktionen Gerh.	Reaktionen Arn.	Verhältnis des Acetons der Atemluft pr. St. zum Aceton im Urin pr. St.	Versuchsanordnung
[illegible] XII [illegible] Urin [illegible] Uhr gelassen	[illegible] mittags	0	0	[illegible] mitt.	4	[illegible]	4,4	[illegible]					Völlige Abstinenz je 200 ccm Wasser um 10 und 12 Uhr
"	[illegible] nachmittags	0	0	[illegible] nachm.	5	[illegible]	5,4	500					200 ccm Wasser um 2 und 4 Uhr
"	[illegible] abends	[illegible]		[illegible] ab.	5	[illegible]	[illegible]	370	ganz schw.				200 ccm Wasser um 6 Uhr
[illegible] XII	[illegible] morgens	0	0	[illegible] morg.	8	[illegible]	7,7	[illegible]					
"	[illegible] nachmittags	1,5	[illegible]	[illegible] nachm.	7	15	10,0	440	schw. +			1 : 1	10, 12, 2 Uhr 200 ccm Wasser
"	[illegible] abends	[illegible]	[illegible]	[illegible] ab.	7	[illegible]	[illegible]	400	mittel stark	eben +	+	1 : 6	Um 4 und 6 Uhr 200 ccm Wasser
[illegible] XII	[illegible] vormittags	[illegible]	[illegible]	[illegible] morg.	8	17	[illegible]	[illegible]	stark	schw.	+	1 : 1	
	[illegible] nachmittags	[illegible]	[illegible]	[illegible] nachm.	7	[illegible]	[illegible]	[illegible]	+		+	1 : 1,7	10, 12, 2 Uhr, je 100 g Traubenzucker in 200 ccm Wasser im Urin 0,3 % Sacch.
"	[illegible] abends	[illegible]	[illegible]	[illegible] ab.	8	[illegible]	[illegible]	[illegible]	mittel stark		+	1 : 2,8	4 und 6 Uhr 200 ccm Wasser
[illegible] XII	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible] morg.	8		[illegible]	[illegible]	mittel stark		schw. +	1 : 2,2	
"	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	7	[illegible]	[illegible]	[illegible]	ganz schw. +			2,3 : 1	11 Uhr 3 Brötchen von 132 g Gewicht u. 200 ccm Wasser

Die Mitwirkung der Kohlenhydrate ist damit keineswegs ausgeschlossen und die Frage, wie sie wirken, ist auch für die Entstehung der Inanitionsacetonkörperausscheidung von grosser Bedeutung. Da die meisten der hierher gehörenden Arbeiten mit Zuziehung der Acetonbestimmung in der Atemluft gemacht sind, so werden wir zunächst die Frage erledigen müssen, wie es mit der Acetonausscheidung durch Urin und Atemluft in der Inanition steht, ob etwa das normale Verhältnis beider obwaltet, oder ob die Inanition resp. präziser der Kohlenhydratfortfall vielleicht eine Mehrausscheidung im Urin gegenüber der Atemluft setzt.

Wir sehen aus den folgenden Versuchen (S. 120, 122, 123 u. 124), die der Kollege Jorns[1]) an sich angestellt hat, dass die Inanition bestrebt ist, das normale Verhältnis zwischen Harn- und Atemluftaceton derart umzudrehen, dass beide zunehmen, im stärkeren Masse aber das des Urins. Beim völlig ernährten Menschen, wenn er überhaupt Aceton, oder vielleicht besser jodoformbildende Substanzen mit der Atemluft ausscheidet, verhalten sich beide wie 3—2 : 1, in der Inanition wie 1 : 2, ja 1 : 6; die Kohlenhydrate stellen den alten Zustand in Kürze her, sie setzen die Menge des Acetons in Atemluft und Urin herab, letztere mehr. Im Kapitel „Beziehungen der Acetonkörper zu den Kohlenhydraten" ging ich näher auf diese Verhältnisse ein, hier mögen die eingefügten Tabellen genügen, zumal gleiches bereits von andern Autoren gefunden ist.

Atemluftaceton

In der Atemluft fand Müller[2]) bei Gesunden ohne Kohlenhydrate Werte von 20 mg pro hora das sind 480 pro die, Nebelthau[3]) nach eigener Methode (s. unter quantitativer Bestimmung in der Atemluft) 150 mg pro hora = 3600 pro die, es handelte sich in letzterem Fall um die nicht völlige Inanition einer Hysterica. Müller[4]) hat nach seiner Methode festgestellt, dass das normalerweise in der Atemluft überwiegende Aceton bei Kohlenhydratabstinenz, besonders aber bei völligem Hunger, zurücktritt gegenüber der durch die Nieren ausgeschiedenen Menge. Beide Werte steigen an, aber indem sich das Verhältnis ihrer Grössen zu Gunsten des Harnacetons umkehrt; das hat Schuman-Leclercq[5]) bestätigt. Schwarz[6])

[1]) Diss. Göttingen 1903.
[2]) Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. 42. 1898.
[3]) Centralbl. f. innere Med. Jahrg. 17. 1898.
[4]) Verhandl. d. 16. Kongr. f. inn. Med. 1898.
[5]) Wien. klin. Woch. 1901. No. 10.
[6]) 18. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1900.

fand, dass der Acetongehalt der Atmungsluft bei Kohlenhydratmangel um das 2—3fache steigt, im Urin um das 8—10fache. Welch wunderbare Wirkung der Kohlenhydrate auf den Stoffwechsel! Man könnte denken, mit dem Plus an ausgeschiedenem Wasser verlasse auch mehr Aceton das Blut durch die Nieren, aber das trifft keineswegs zu. Auch dem Erklärungsversuch ist leicht entgegenzutreten, dass bei einer Mehrausscheidung von festen Substanzen durch die Nieren zugleich mehr

Jorns 1. Hungerversuch mit 50 g Traubenzucker.

Versuchszeit	mg Aceton der Atemluft in 8 Std.	Urinmenge in 8 Std.	mg Aceton d. Urins in 8 Std.	mg Gesamtaceton in 8 Std.	Bemerkungen
Tag I.					
2 Uhr na. bis 10 Uhr mo.	5,1	312	2,7	7,8	Immer in der Mitte der 8 Stunden wurde ½ Std. geatmet, täglich 1250 ccm Wasser genossen, um 7 Uhr 250 ccm.
10 Uhr mo. bis 6 Uhr ab.	5,1	775	6,4	11,5	500 ccm Wasser.
6 Uhr ab. bis 2 Uhr na.	40,8	360	41,9	82,7	500 ccm Wasser.
Tag II.					
2 Uhr na. bis 10 Uhr mo.	71,5	555	52,2	123,7	250 ccm Wasser.
10 Uhr mo. bis 6 Uhr ab.	46,0	590	51,6	97,6	11 Uhr 30 in 250 ccm Wasser 50 gr Traubenzucker + 250 ccm Wasser.
6 Uhr ab. bis 2 Uhr na.	51,1	250	61,2	112,3	500 ccm Wasser.

Verhältnis des Acetons der Atemluft zu dem des Urins in den

ersten	8	Stunden	2 : 1
zweiten	8	„	1 : 1
dritten	8	„	1 : 1
vierten	8	„	1,4 : 1
fünften	8	„	1 : 1,1
sechsten	8	„	1 : 1,2.

Jorns 2. Hungerversuch mit 50 g Rohrzucker.

1. Tag	Urinmenge	Reaktionen	Atemluftaceton	Urinaceton	Gesamtaceton	Bemerkungen
erste 8 Stunden	925	—	—	1,2	1,2	
zweite 8 Stunden	1060	—	—	2,5	2,5	
dritte 8 Stunden	240	—	14,0	4,1	18,1	Verh. 3,4 : 1
2. Tag.						
erste 8 Stunden	675	—	40,8	22,9	63,7	Verh. 1,8 : 1
zweite 8 Stunden	685	Legal deutl. +	40,8	70,6	111,4	Verh. 1 : 1,7
dritte 8 Stunden	370	Legal positiv nach 4 Std. später aber angedeutet.	35,8	26,0	61,8	Nach 1½ Std. 50 gr Rohrzucker. Verh. 1,4 : 1
3. Tag						
erste 8 Stunden	275	Legal +	66,4	99,7	166,1	Verh. 1 : 1,5

Jorns 3. Versuch mit 50 g Glyconsäure.

1. Tag	Urinmenge	Reaktionen	Atemluftaceton	Urinaceton	Gesamtaceton	Bemerkungen
erste 8 Stunden	220	—	—	2,3	2,3	
zweite 8 Stunden	850	—	—	6,2	6,2	
dritte 8 Stunden	240	—	25,5	13,3	38,8	1,9 : 1
2. Tag						
erste 8 Stunden	380	Legal deutl. +	76,6	40,9	117,5	1,9 : 1
zweite 8 Stunden	305	Legal +, nach 4 Stunden eben schw. +	51,1	56,7	107,8	1 : 1
dritte 8 Stunden	150	stark +	163,4	180,0	343,4	1,1 : 1

1½ St. n. Beginn d. 8 Stunden 50 g Glykonsäure neutralisiert. nach 7 Stunden Kollern im Leib. n. 5½ Std. wenig flüssiger Stuhl, n. 6 Std. erste Nahrungsaufnahme. n. 8½ Std. zweite. n. 11¼ Std. od. 5¼ Std. n. d. ersten Nahrung Legal. neg.

Jorns 4. Hungerversuch mit 95,1 g Brötchen.

1. Tag	Urinmenge	Reaktionen	Atemluftaceton	Urinaceton	Gesamtaceton	Bemerkungen
erste 8 Stunden	150	—	—	2,9	2,9	
zweite 8 Stunden	515	—	—	3,5	3,5	
dritte 8 Stunden	360	—	15,5	13,9	29,4	
			1,1 : 1			
2. Tag						
erste 8 Stunden	460	—	46,0	13,5	59,5	
			3,1 : 1			
zweite 8 Stunden	450	—	40,8	22,5	63,3	
			1,8 ; 1			
dritte 8 Stunden	285	Legal deutl. + Arnold eben +	66,4	84,0	150,4	
			1 : 1,3			
3. Tag						
erste 8 Stunden	330	Legal deutl. + Arnold schwach +	132,8	92,3	225,1	½ Stunde n. Beginn dieser 8 Stunden 95,7 g Brötchen.
			1,4 : 1			

Aceton in den Harn übertreten müsse. Da die grosse Masse der festen Körper des Urins dem N-Stoffwechsel ihre Entstehung verdankt, müsste ein Parallelismus in gewissen Grenzen zwischen N und Aceton im Harn aufzufinden sein. Das ist aber, wie ich des weiteren noch öfters zeigen muss, nicht der Fall. Beim Hund liegen die Verhältnisse wieder anders, hier stellte Voit[1]) fest, dass die Acetonmenge in der Atemluft diejenige des Harns beim hungernden Hund um ein ganz bedeutendes überwiegt. Aber der Hund ist, wie ich[2]) immer betonte, für unsere Zwecke in diesem Falle kein brauchbares Versuchstier, ich bin im Kapitel „Oxydation" auf diesen Punkt eingegangen. Ich konnte in Tab. 101 Voit bestätigen, dass die Acetonmenge im Urin des hungernden Hundes kaum nennenswert ansteigt. Külz[3]) fand bei hungernden Hunden und Kaninchen Acetessigsäure nie.

Erklärung der Kohlenhydratwirkung

Wir haben somit nach diesem Ausblick auf die Verhältnisse der Acetonkörperausscheidung bei der Inanition unter Berücksich-

[1]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 66. 1899.
[2]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 38. 1899.
[3]) Zeitschr. f. Biol. Bd. 31. 1894.

tigung der Atemluft neue Schwierigkeiten entdeckt. Wir müssen gestehen, dass, wenn dieselben schon gross erschienen, als es sich darum handelte, die acetonvermindernde Wirkung der Kohlenhydrate bei der Inanition überhaupt zu erklären, dieselben noch wachsen, wenn man die geringere Abnahme des Acetons in der Atemluft und die grössere im Urin deuten will. Vielleicht aber kommt ein Lichtblick in das Dunkel, wenn wir die Grösse des respiratorischen Quotienten bei Inanition und Verfütterung grosser Mengen Kohlenhydrate ins Auge fassen. Nach Verfütterung grosser Kohlenhydratmengen hat man in einzelnen Fällen die Relation zwischen eingeatmetem O und ausgeschiedener CO_2 d. h. den respiratorischen Quotienten $\frac{CO_2}{O}$ grösser als 1 gefunden und man hat das durch die Annahme erklärt, dass hierbei unter Abspaltung von Kohlensäure und Wasser ohne Aufnahme von Sauerstoff Fett aus den Kohlenhydraten gebildet wird (Hammarsten)[1]). An Cetti und Succi ist beobachtet, dass dagegen in der langdauernden Inanition die Werte für den respiratorischen Quotienten auf 0,65—0,50 sanken, während er im allgemeinen beim Hungern um die Grösse 0,7 herum sich bewegt. Im Hunger wird durch die Lungen relativ weniger Kohlensäure ausgeschieden als in der Norm, bei Kohlenhydratzufuhr steigt die Ausscheidung derselben durch die Atemluft, bei reichlicher sogar über die Norm. Aehnlich verhält es sich mit dem Aceton. Das bedeutet meiner Ansicht nach, dass, wenn, wie in der Inanition, dem Körper keine Kohlenhydrate dargeboten werden, er sich an die abgelagerten, schwerer angreifbaren Fette wenden muss; diese werden an Ort und Stelle zerfallen, die Acetonkörper werden vom Blut aufgenommen, und ein Teil des allein flüchtigen Acetons dunstet durch die Lungen ab. Durch Zufuhr von Kohlenhydraten werden dem Körper leicht verbrennbare Substanzen geboten, aus ihnen wird mehr Kohlensäure abgespalten, mehr zirkulierendes Fett gebildet; dieses zerfällt ebenfalls und seine flüchtigen Abbauprodukte werden entsprechend der grösseren Kohlensäureabgabe aus dem Blut in grösserer Menge durch die Lungen entfernt.

Während der Inanition stehen dem Körper nur die in ihm deponierten Fettmengen zu Gebote. Abgesehen davon, dass es schon ausserordentlich fraglich erscheint, ob bei normaler Nahrungszufuhr im Darme so starke Fettzersetzung entsteht, dass die grossen

[1]) Lehrbuch der physiol. Chemie. Wiesbaden. 1899. S. auch Literatur, Hanriot u. Richet, Kaufmann, Laulanié, Bleibtreu.

Mengen an β-Oxybuttersäure, Acetessigsäure und Aceton z. B. beim Diabetes, bei Digestionsstörungen daraus hergeleitet werden können, ist eine Bildung dieser Körper aus den im Darm bei völliger Inanition vorhandenen Substanzen erst recht undenkbar. Beim Hungerkünstler Cetti fand Müller[1]) in 24 Stunden nur 0,2 g aus dem Darmkanal stammenden N und die Menge des aus degenerierten Epithelien und eventuell anderen Quellen entspringenden Fettes wird noch geringer sein. Es bleibt also nur übrig, in der Inanition den Zerfall des Körperfettes für die Entstehung der Acetonkörper anzuschuldigen. Näheres s. unter „Ort der Entstehung", „Acetonurie bei Digestionsstörungen."

Die leichtere Verwendbarkeit der Kohlenhydrate für den Energieumsatz ist natürlich auch der letzte Grund für die Wirkung derselben bei der Inanition; die Kohlenhydrate befördern nicht etwa die Oxydation des Fettes, sie lassen es gar nicht zu einem Zerfall des Körperfettes kommen. Weintraud[2]) hatte geglaubt, der Abbau der Kohlenhydrate befördere die Aktivierung des zur Verbrennung der Acetonkörper dienenden Sauerstoffs. Auch Rosenfeld[3]) nimmt an, dass eingeführtes Aceton in Gegenwart von Kohlenhydraten besser oxydiert wird; die Frage, ob die Bildung von Aceton durch Kohlenhydrateinfuhr verhindert wird, lässt er offen. Während Geelmuyden[4]) im Jahre 1896 nach Versuchen an Kaninchen und Hunden, denen er Aceton subkutan und einmal per os beigebracht hatte, zu dem Schluss kam, dass die Menge des zersetzten Acetons mit der eingeführten Menge zu steigen schien, dass die Fähigkeit Aceton zu oxydieren, gleich sei im Hunger und bei Nahrungszufuhr, dass die Acetonurie daher nicht durch verminderten Umsatz, sondern durch vermehrte Bildung zu erklären sei, ist er[5]) später zu andern Resultaten gekommen. Der Bruchteil der nicht umgesetzten Acetessigsäure betrug bei gemischter Kost 0,73%, bei kohlenhydratfreier 6,93% der eingenommenen Säure. Die Fähigkeit des Menschen eine Säure umzusetzen wird also durch kohlenhydratfreie Kost herabgesetzt. Geelmuyden stellte dann drei Tierversuche im besonderen Apparat an und fand, dass nach subkutaner Einbringung von 4—7 g Acetessigsäure der Bruchteil der nicht umgesetzten Säure bei den nicht mit Phlo-

[1]) Berl. klin. Woch. 1887.

[2]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 34. 1894.

[3]) Zentralbl. f. inn. Med. Jahrg. 16. 1895.

[4]) Archiv for Mathemathik og Naturvidenskap. Kristiania. 1896. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 23. 1897.

[5]) Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 11. 1901.

ridzin vergifteten Hunden 2,5 % betrug, bei den vergifteten 8,2 %. Er zieht, ohne an eine Giftwirkung zu denken, den Schluss, dass die Umsetzung der Acetessigsäure beim Hund nicht nur durch Pancreasdiabetes (Schwarz)[1]), sondern auch bei der Phloridzin-Glykosurie, also bei stark eingeschränktem Kohlenhydratstoffwechsel herabgesetzt wird. Nach Müller[2]) vermag der Mensch selbst bei reichlicher Kohlenhydratnahrung nur 50—65 % des per os eingebrachten Acetons zu verbrennen. Dass die genossenen Kohlenhydrate auf die Verbrennung des Acetons ohne Wirkung sind, hat Schwarz[1]) dagegen ausdrücklich betont. Ich habe im Kapitel „Oxydation" diese Verhältnisse eingehender erörtert. Wir bedürfen zur Erklärung der Acetonkörperausscheidung in der Inanition und ihrer Beeinflussung durch Kohlenhydrate der Annahme einer besonderen oxydativen Wirkung letzterer auf den Abbau der Acetonkörper auch gar nicht, sie würde uns bei der Deutung des eigentümlichen Verhaltens des Atemluftacetons in seinem Verhältnis zum Harnaceton in der Inanition auch wieder völlig im Stich lassen. Die engen Beziehungen der eingeführten Kohlenhydrate zum Umsatz des Körperfettes machen aber beides verständlich. Die per os eingeführten leicht in Fett übergehenden Kohlenhydrate dienen eher der Deckung des Energieverbrauchs, als das schwer ummünzbare Körperfett. Wir brauchen uns also wohl auch nicht mit Müller[3]) resigniert vorzustellen, dass beim Abbau der Kohlenhydrate im Organismus in irgend einer Weise eine hemmende Wirkung auf die Entstehung des Acetons ausgeübt wird.

Fettzulage bei Inanition

Wie Fettzulage bei Inanition auf die Acetonkörperausscheidung wirkt, ist bislang nicht festgestellt, zumal nicht mit Berücksichtigung des Acetons der Atemluft. Ich versetzte mich daher in eine mässige Inanition, die allmählich abnahm, indem ich in den ersten 4 Tagen nur mittags 2 Uhr mich sättigende Nahrung einnahm, am 5., 6. und 7. das in der Tabelle verzeichnete Abendbrot zulegte, und am 8., 9. und 10. Tage auch morgens $7^1/_2$ Uhr das erste Frühstück zu mir nahm.

Wir sehen aus der Tabelle (S. 128) über die ersten 4 Tage, dass die Gesamtacetonmenge langsam ansteigt; am 4. Tage, als 100 ccm Oel getrunken werden, schnellt sie auf den höchsten Wert, während aber in der Inanition das Aceton der Atemluft anstieg, bleibt die Menge desselben am 4. Tage bei Fettzufuhr unverändert.

[1]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 40. 1898.
[2]) XVI. Kongress f. inn. Med. Wiesbaden. 1898.
[3]) Fortschr. d. Med. 1902.

Waldvogel: Inanition mit Fettzulage.

	1. Tag.	2. Tag.	3. Tag.	4. Tag.
Ab. 8 Uhr. Letzte Nahrung um 2 Uhr	Urinmenge 400 Aceton i. Urin 0,005 Aceton in der Atemluft 0,011	Urinmenge 450 Aceton i. Harn 0,020 Aceton in der Atemluft 0,004	Harnmenge 300 Aceton darin 0,039 Aceton in der Atemluft 0,004	Harnmenge 360 Aceton darin 0,036 in der Atemluft 0,005
morg. 8 Uhr. 250 ccm Wasser getrunken	Urinmenge 360. Aceton i. Harn 0,002. Aceton in der Atemluft 0,018	Urinmenge 390 Aceton i. Harn 0,031 Aceton in der Atemluft 0,009	Harnmenge 375 Aceton darin 0,130 Aceton in der Atemluft 0,065	Harnmenge 350 Aceton darin 0,171 in der Atemluft 0,042
mitt. 1 Uhr. 250 ccm Wasser getrunken	Urinmenge 170 Aceton i. Harn 0,004 Aceton in der Atemluft 0,007	Urinmenge 165 Aceton i. Harn 0,017 Aceton in der Atemluft 0,014	Harnmenge 160 Aceton darin 0,030 Aceton in der Atemluft 0,007	Harnmenge 140 Aceton darin 0,088 in der Atemluft 0,026
Ges. Acetonmenge	Urin 0,011 Atemluft 0,036	Urin 0,068 Atemluft 0,027	Urin 0,199 Atemluft 0,076	Urin 0,295 Atemluft 0,073

Am 4. Tage morgens 10 1/2 Uhr 100 ccm Oel, danach von 2 1/2 Uhr ab 3mal Durchfall, kein Wasser getrunken.

In den folgenden 3 Tagen nimmt mit geringerer Inanition die Gesamtacetonmenge ab, doch überwiegt noch das Aceton des Harns gegenüber dem der Atemluft, 100 ccm Oel per os am 7. Tage scheinen keinen Einfluss auf die Acetonausscheidung ausgeübt zu haben, doch erreicht die Menge zwischen mittags 1 Uhr und abends 8 Uhr (s. folg. Tab. 8. Tag) einen Wert, wie er in den vorhergehenden Tagen nicht erreicht ist.

Am 8., 9. und 10. Tage des Versuchs nimmt die Gesamtacetonausscheidung bei Zunahme der Nahrung um das erste Frühstück weiter ab, das Aceton in der Atemluft überwiegt. 100 ccm Oel am 10. Tage haben nur einen viel später auftretenden und viel geringeren Effekt (s. 11. Tag). So zeigt sich aus diesem gut gelungenen Versuch, dass das Fett per os in der Inanition die Gesamtacetonmenge

bedeutend vermehren kann, aber ohne dass das Aceton in der Atemluft an dieser Vermehrung teilnimmt und dass mit der Abnahme der Inanition auch die Wirkung des Fetts nachlässt.

Was das Verhältnis der im Urin und in der Atemluft ausgeschiedenen Acetonkörper zum N-Zerfall in der Inanition anlangt, so beweisen wohl die enormen Mengen von Acetonkörpern bei 1,52 bis 2,27 g N während 4tägiger fast völliger Inanition, wie sie Nebelthau[1]) fand, zur Genüge, dass ein Zusammenhang der Acetonkörperbildung mit dem Zerfall stickstoffhaltiger Substanzen im menschlichen Organismus undenkbar ist. Ich[2]) habe auf Grund mehrerer Bestimmungen betont, dass die Menge der Acetonkörper in der Inanition zu grosser Höhe ansteigt, die Zerfallsprodukte des N, speziell die Ur, aber auf ein Minimum absinken; natürlich macht das Ammoniak eine Ausnahme, da es zur Neutralisation der entstehenden Säuren immer mehr herangezogen wird.

Waldvogel: Geringere Inanition mit Fettzulage.

	5. Tag	6. Tag	7. Tag
Ab. 8 Uhr, um $7^1/_2$ Uhr 2 Brötchen mit Schinken, 2 Eier, Tee, 4 Stk. Zucker, um 2 Uhr Mittagbrot wie an den seitherigen Tagen	Harnmenge 190 Aceton dar. 0,062 Aceton in der Atemluft 0,025	Harnmenge 305 Aceton dar. 0,016 Aceton in der Atemluft 0,014	Harnmenge 260 Aceton dar. 0,008 in der Atemluft 0,013
morgens 8 Uhr	Harnmenge 390 Aceton dar. 0,106 Aceton in der Atemluft 0,031	Harnmenge 360 dar. Aceton 0,115 Aceton in der Atemluft 0,013	Harnmenge 500 Aceton dar. 0,059 in der Atemluft 0,023
mittags 1 Uhr	Harnmenge 140 Aceton dar. 0,016 Aceton in der Atemluft 0,016	Harnmenge 132 Aceton dar. 0,006 Aceton in der Atemluft 0,012	Harnmenge 160 Aceton dar. 0,003 in der Atemluft 0,011
Ges. Acetonmenge	Urin 0,184 Atemluft 0,072	Urin 0,137 Atemluft 0,039	Urin 0,070 Atemluft 0,047

Am 7. Tage morgens 9 Uhr 100 ccm Oel getrunken, zwei Durchfälle, kein Wasser an diesem Morgen, ebenso am 6. Tage morgens nicht.

[1]) Zntrlbl. f. inn. Med. 1897.

[2]) Zeitschr. f. klin. Med. 38. 1899.

Waldvogel: Weitere Abnahme der Inanition mit Fettzulage.

	8. Tag	9. Tag	10. Tag	11. Tag
abds. 8 Uhr, morg. 7 1/2 Uhr 4 Zwieback u. 2 Tass. Milch zugelegt, das andere wie in der vor. Tab.	Harnmenge 202 darin Aceton 0,024 Aceton in der Atemluft 0,014	Harnmenge 340 Aceton darin 0,003 Aceton in der Atemluft 0,014	Harnmenge 450 Aceton darin 0,008 Aceton in der Atemluft 0,009	Harnmenge 155 Aceton darin 0,007 Aceton in der Atemluft 0,014
morgens 8 Uhr	Harnmenge 345 Aceton darin 0,021 Aceton in der Atemluft 0,031	Harnmenge 400 Aceton darin 0,006 Aceton in dar Atemluft 0,012	Harnmenge 320 Aceton darin 0,016 Aceton in der Atemluft 0,023	Harnmenge 325 Aceton darin 0,033 Aceton in der Atemluft 0,027
mittags 1 Uhr	Harnmenge 180 Aceton darin 0,002 Aceton in der Atemluft 0,006	Harnmenge 220 Aceton darin 0,003 Aceton in der Atemluft 0,008	Harnmenge 230 Aceton darin 0,005 Aceton in der Atemluft 0,008	
Ges.-Menge des Acetons	Harn 0,047 Atemluft 0,051	Harn 0,012 Atemluft 0,034	Harn 0,029 Atemluft 0,040	

Am 10. Tage morgens $10^1/_2$ Uhr 100 ccm Oel per os, zweimal aber später Durchfall.

Erwähnenswert erscheint schliesslich noch die auffallende Notiz, dass S. Cotton[1]) das Aceton sich unter dem Einfluss des Hungers vermindern, nach der Mahlzeit sich vermehren sah. Weintraud[2]) fand, dass die Acetonurie am stärksten nachts bei fehlender Nahrungsaufnahme ist, während Hirschfeld[3]) keinen deutlich hervortretenden Einfluss der Tageszeit feststellen konnte.

Im übrigen ist die starke Vermehrung der Acetonkörper im menschlichen Organismus während der Inanition nicht die Folge einer spezifischen Wirkung des Kohlenhydratmangels, sondern des zerfallenden

[1]) Chem. Zentralbl. 1899. II. 722.
[2]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 34. 1894.
[3]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 28. 1895.

Körperfettes. Das Schwinden dieser Körper nach Zufuhr von Kohlenhydraten lässt sich in eben derselben einfachen Weise erklären. Dass bei Eintritt der Inanition die Acetonkörper mehr im Urin als in der Atemluft erscheinen, dass sie beim Aufhören derselben wieder mehr in der Atemluft auftreten als im Urin, ist ebenso leicht mit dem Verhalten des zerfallenden Fettes in der Inanition und bei Kohlenhydratzufuhr in Zusammenhang zu bringen.

II. Die Acetonkörper bei Erkrankungen des Nervensystems.

v. Jaksch[1]) hat genau unterschieden zwischen der Acetonurie bei abstinenten Geisteskranken, er hat sie selbstverständlich dem Abschnitt über Inanitionsacetonurie eingeordnet, und zwischen dem Auftreten von Aceton bei Psychosen, die mit hochgradigen Aufregungszuständen einhergehen. Er betont, dass in den 12 Fällen aus Meynerts Klinik die Kranken nicht abstinierten, dass sie sehr verworren und aufgeregt waren und dass auch bei diesen Erkrankungen die Acetonurie nicht konstant vorkomme. v. Jaksch äussert sich nicht bestimmt über den Zusammenhang in diesen Fällen, aber es scheint mir, besonders wenn ich bedenke, dass er in diesem Kapitel auch 3 Fälle von Lyssa humana anfügt, als ob die Ursache der Acetonurie in heftigen Reizzuständen des gesamten Nervensystems von ihm gesucht wurde. Was die Acetonurie bei abstinierenden Geisteskranken anlangt, so hatte schon Tuczek[2]) vor v. Jaksch Diaceturie bei Psychosen mit Abstinenz gefunden; die β-Oxybuttersäure ist dann später auch bei Geisteskranken entdeckt.

Die danach wesentliche Frage, ist die Acetonurie bei Psychosen nur allein Ausdruck der Inanition oder liegen noch andere Verhältnisse vor, welche ihr einen speziellen Charakter verleihen, welche sie ohne Vermittelung einer Inanition direkt als durch die Erkrankung des Nervensystems hervorgerufen erscheinen lassen, wie es Tierexperimente wahrscheinlich zu machen suchten, ist eigentlich im allgemeinen von Stoffwechselpathologen etwas stiefmütterlich behandelt worden. Mit dieser Frage verzwickte sich noch eine andere, nämlich die, ob die bei Störungen nervöser Natur, Krämpfen, Spasmen aufgefundene Acetonbildung nicht die Ursache dieser sei. Wie ich im Abschnitt „Pathogene Wirkung der Acetonkörper“ näher zeigen muss,

[1]) Ueber Acetonurie und Diaceturie. Berlin 1885.
[2]) Arch. f. Psych. u. Nervenheilk. Bd. 15.

haben die Ergebnisse der Tierexperimente dieser Anschaunng Vorschub geleistet, indem sie dartaten, dass dem Aceton wie dem Alkohol in kleinen Dosen excitierende Wirkungen zukamen. Noch im Jahre 1896 hat Wagner v. Jauregg[1]) für gewisse den postfebrilen gleichende Psychosen ohne voraufgegangene Infektionskrankheiten angenommen, dass es sich um gastrointestinale Autointoxikationen handele, dass einer der ersten Symptomenkomplexe, welche mit dieser in Verbindung stehen, die Acetonurie resp. die Acetonaemie ist. Es liessen sich in jenen Psychosen, die mit Acetonurie verbunden sind, im Krankheitsbilde Aenderungen feststellen, welche mit dem Auftreten und Schwinden des Acetons im Urin parallel gingen; in manchen Fällen erfolgte mit dem Aufhören der Acetonurie rasche Heilung der Psychose, Wagner empfiehlt daher für diese Fälle die Darmdesinfektion. Für die eklamptischen Anfälle der Kinder hatte nun aber schon Baginsky[2]) nachgewiesen, dass der Acetongehalt des Urins nicht als die Ursache derselben angesehen werden kann, denn in den Krankheitsformen, welche den eklamptischen Anfällen oft vorauszugehen pflegen, fehlt Aceton im Harn meist oder ist nur in Spuren nachweisbar. Schrack[3]) konnte einen ätiologischen Zusammenhang zwischen dem Auftreten nervöser Störungen, besonders laryngospastischer Anfälle und der Ausscheidung von Aceton nicht nachweisen. Wie verhängnisvoll übrigens für den Kranken eine Anschauung wie die, dass die Acetonurie mit nervösen Affektionen in einen direkten Zusammenhang zu bringen sei, werden kann, geht aus einer Mitteilung Churtons[4]) hervor. In einem Fall von Cholelithiasis mit anhaltendem Erbrechen wurde nicht operiert wegen der Acetonurie, die auf eine Störung des Nervensystems hinzuweisen schien. Lorenz[5]) erklärte, die psychotische Form der Acetonurie gehöre zu der bei Digestionsstörungen. Hirschfeld[6]) hat dann Wagner v. Jauregg entgegengehalten, dass er in seinen Mitteilungen nicht darauf geachtet habe, ob die betreffenden Kranken genügend Nahrung, insbesondere mindestens 50—100 g Kohlenhydrate eingeführt haben.

Während v. Jaksch also bezüglich der Acetonurie trennte zwischen abstinierenden Melancholikern und nicht abstinierenden Maniakalischen,

---

[1]) Wien klin. Woch. 1896.
[2]) Arch. f. Kinderheilkunde. Bd. 9. 1887.
[3]) Jahrb. f. Kinderheilkunde. Bd. 29. 1889.
[4]) Brit. med. journ. 1886. N. 6.
[5]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 19. 1890.
[6]) Zentralbl. f. inn. Med. Bd. 17, 1896.

haben De Boeck und Slosse[1]) gezeigt, dass in 31 Fällen von Geisteskrankheit aller Art das Aceton keine Beziehung zum psychischen Zustand hatte, dass es erst auftrat, wenn die Inanition zunahm. Dass das Aceton auch nicht durch Reizungserscheinungen des Nervensystems entstehe, haben Tuczek[2]), v. Engel[3]) und Lüthje[4]) zurückgewiesen. Tuczek bemerkte, dass das Aceton früher auftrat als die motorischen Reizerscheinungen. v. Engel fand nach einem heftigen Krampfanfall bei Tetania gravidarum keine Acetonvermehrung. Nach dem Vorgange Briegers, der Acetonurie bei Schwefelsäurevergiftung beobachtete, nahm man an, dass das Aceton der Ausdruck der Säuerung des Organismus sei, und die bei Epilepsie und Strychninkrämpfen eintretende Säuerung sollte der Grund der Acetonurie bei Psychosen mit Reizerscheinungen sein. Lüthje verwandte zu seinen Versuchen Hunde, es trat bei stundenlangen Strychninkrämpfen Säuerung ein, wie er annimmt, durch Milchsäure, aber trotzdem war kein Aceton zu finden. Auch bei 30 Epileptikern war nach schweren Anfällen kein Aceton nachzuweisen, bei 31 schweren Anfällen war 18mal die Liebensche Reaktion negativ, 13mal liessen sich mit ihr geringe Mengen Acetons feststellen, aber bei einigen dieser auch in der anfallsfreien Zeit, während Rivano[5]) bei Epileptikern mit der Liebenschen Reaktion im Anschluss an Krampfanfälle stets Acetonurie fand.

So haben wir denn wohl vorläufig Grund anzunehmen, dass das Auftreten der Acetonkörper bei Erkrankungen des Nervensystems nichts für diese Krankheiten Spezifisches hat, dass sie der ja so naheliegenden Inanition durch Erbrechen oder Abstinenz vorwiegend ihre Entstehung verdanken, wie das Lähr[6]) schon vor langer Zeit angenommen hat, wenngleich mir noch weitere Untersuchungen vor allem eine Zeitlang nach epileptischen Anfällen notwendig erscheinen. Was wir über den Einfluss von Erregungen des Nervensystems auf das Entstehen der Acetonkörper mehr annehmen als wissen, findet sich im Kapitel „Operative Erzeugung der Acetonkörper".

---

[1]) Bull. de la société de méd. ment. de Belgique 1891.
[2]) Arch. f. Psych. u. Nervenheilk. Bd. 15.
[3]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 20. 1892.
[4]) Zentralbl. f. inn. Med. 20. Jahrg. 1899.
[5]) Ann. di Freniatria 1888.
[6]) Allgem. Zeitschr. f. Psych. Bd. 42. 1885.

III. Die Acetonkörper bei Digestionsstörungen.

Einleitendes

Wenn ich der von Lorenz[1]) geschaffenen Form der Acetonurie bei Digestionsstörungen eine gesonderte Besprechung zugestehe, so tue ich das nicht, weil ich ihrer Abtrennung von der Inanitionsacetonurie ohne weiteres eine Berechtigung zuerkenne. Ich glaube jedoch, dass es möglich sein muss durch genaue Analyse aller Verhältnisse bei dieser Form auch über das Wesen der Inanitionsacetonkörperausscheidung weitere Aufschlüsse zu erlangen und vor allem über die Entstehung von β-Oxybuttersäure, Acetessigsäure und Aceton überhaupt. Auch scheint es doch nicht ganz überflüssig zu untersuchen, ob die bei abnormen Gärungsvorgängen im Darm gebildeten Stoffwechselprodukte auf die Entstehung des Acetons ganz ohne Einfluss sind, ob bei diesen Vorgängen die Acetonkörper im Darm entstehen müssen, ob nicht Giftwirkungen der abnormen Gärungsprodukte zu einem toxischen Zerfall des Fettgewebes, wie er sicher vorhanden ist, führen können. Scheint auch die Besprechung der einzelnen Formen der Acetonurie manchem nicht ganz zeitgemäss, enthält doch z. B. die Dissertation Stammlers[2]) den Satz, „es gibt nur eine physiologische und eine diabetische Acetonurie", mir scheinen eine Reihe von Fragen am besten erledigt werden zu können, wenn man die Gründe früherer Autoren für die Abtrennung einer besonderen Form von Acetonurie eingehend prüft, wenn man die jetzt geltenden Anschauungen über Entstehung und Wesen der Acetonkörper auf alle Formen anwendet. Schliesslich gibt es gewiss überhaupt im strengsten Sinne des Wortes nur eine physiologische Acetonurie und es muss erst festgestellt werden, ob allein der Diabetes so alle physiologischen Vorgänge umkehrt, dass seine Acetonurie mit mehr Berechtigung der physiologischen gegenübergestellt wird als z. B. die bei Digestionsstörungen, Narkosen etc.

Grösse und Ausdehnung

Lorenz[3]) hat Aceton, Acetessigsäure, β-Oxybuttersäure bei Digestionsstörungen festgestellt, letztere bei urämischem Erbrechen und einer mit Darmsymptomen verlaufenden Hysterie; er bemerkt, dass die Trennung zwischen Acetonurie und Diaceturie nicht durchführbar, dass die Verschiedenheit der klinischen Symptome bei beiden zu gering und ausschliesslich quantitativ ist, dass bei den meisten schweren Formen Acetonurie und Diaceturie sich kombi-

---

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 19. 1891.
[2]) Diss. Würzburg 1898.
[3]) l. c.

nieren oder dass sie abwechselnd vorhanden sind. Kraus[1]) sah neben starker Aceton- und Acetessigsäureausscheidung Linksdrehung des Harns in zwei Fällen von paroxysmaler Selbstvergiftung, die mit Magendarmstörungen verliefen. Vergély[2]) fand Aceton, Acetessigsäure, β-Oxybuttersäure bei den Magendarmkrankkeiten der Kinder ziemlich häufig. Schrack[3]) gibt an, dass bei akut verlaufenden Verdauungsstörungen der Kinder häufig Acetonurie und Diaceturie vorkamen. Es scheint demnach auch bei dieser Form der Acetonkörperentstehung, dass die Kinder den Fortfall des Ersatzmaterials für das Körperfett stärker beantworten als Erwachsene. v. Engel[4]) fand bei Darmkrankheiten höhere Werte des ausgeschiedenen Acetons. Lorenz (l. c.) erklärt die Acetonurie bei primären Digestionsstörungen für eine fast regelmässige Erscheinung, sie ist nach ihm hier regelmässiger zu finden als bei Fieber, Diabetes, Carcinom, Inanitionszuständen, Geisteskrankheiten. Das Aceton erscheint kurz nach dem Auftreten der ersten auf Verdauungsstörung hinweisenden Symptome. Magnus Levy[5]) fand im Harn Erwachsener neben Aceton und Acetessigsäure β-Oxybuttersäure in 6 Fällen (2 Gastroenteritis acuta, 1 Ulcus ventriculi, 1 Carcinoma ventriculi et peritonei, 1 Darminvagination, 1 Ileus chronicus). Gewisse Widersprüche in den Angaben über die Häufigkeit der Acetonurie bei Digestionsstörungen finden ihre Erklärung wohl in der verschieden häufigen Annahme von Digestionsstörungen bei den verschiedenen Autoren; bald wird ein gelegentliches Aufstossen, ein etwas dünnerer Stuhl schon als dyspeptisches Symptom gedeutet werden, bald nicht. Andererseits beantworten gewiss nicht alle Menschen die gleiche Digestionsstörung mit Acetonurie. Kinder, wie schon oben hervorgehoben, reagieren am intensivsten.

Primäre und sekundäre Magendarmstörungen

Es ist schon der Ausdruck „primäre Magendarmstörungen" gefallen, Lorenz[6]) hat nämlich einen durchgreifenden Unterschied betreffs der Häufigkeit und des Entstehungsortes der Acetonkörper zwischen primären und sekundären Digestionsstörungen aufgestellt. Bei den primären, das sind Katarrhe, Ulcera, Dilatationen, ist im Inhalt des Verdauungstraktus mit ziemlicher Regelmässigkeit Aceton zu finden, bei den sekundären, d. h. also durch ausserhalb des Darms

[1]) Lubarsch-Ostertag. Ergebnisse. Jahrgang I. Bd. 2.
[2]) Rev. mens. des. mal. de l'enfance. Bd. 16. 1899.
[3]) Jahrb. f. Kinderheilkunde. 29. 1889.
[4]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 20. 1892.
[5]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 42. 1899.
[6]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 19. 1891.

sich abspielende Prozesse bedingten Verdauungsstörungen, z. B. den hysterischen, tabischen, ist die Acetonurie selten, das Aceton fehlt in den Entleerungen.

Ich glaube kaum, dass ein Unterschied zwischen primären und sekundären Digestionsstörungen in allen Fällen sich wird durchführen lassen; denken wir an die Urämie, die ja Lorenz (l. c.) auch in den Kreis seiner Untersuchungen einbezogen hat, so kann eine Magendarmstörung bei ihr einmal rein sekundär sein, kommt es aber zu urämischen Katarrhen, Geschwüren, so ist sie primär, oder jedenfalls nicht mehr rein sekundär. Doch sehen wir einmal hiervon ab, prüfen wir an den Angaben anderer Autoren, wie es sich mit dem Vorkommen der Acetonkörper in den Entleerungen bei primären und sekundären Digestionsstörungen verhält.

Bei dem schweren Fall von hysterischer Digestionsstörung Nebelthaus[1]), also einer sekundären, fand sich im Erbrochenen, in den Fäces, in den Reinigungklistieren Aceton. Savelieff[2]) destillierte Mageninhalt bei 35° und stellte mit dem Destillat die Liebensche Reaktion an; negativ war das Ergebnis mit dem Mageninhalt Gesunder und dem verschiedener Magenkranken, z. B. bei ulcus, Dilatation. Für den Unterschied zwischen seinem und dem Befunde von Lorenz und v. Jaksch schuldigt er die verschiedene Methodik an, jene haben mit Säure destilliert, er nicht. Baginsky[3]) konnte weder in den Fäces noch im Mageninhalt bei dyspeptischen Kindern Aceton nachweisen. Die bei der Milchsäuregärung auftretenden Mengen sind nach ihm unbedeutend, aber es scheint, als ob durch die Tätigkeit des Bacterium lactis aërogenes im Darm doch mehr Substanzen gebildet werden können, welche sich in ihren Reaktionen wie Aceton verhalten, als nach den Fäkaluntersuchungen zu erwarten ist. In dem Falle Pawinskis[4]), den er als Asthma acetonicum deutete, bestanden bei einer subakuten Nephritis asthmatische Anfälle, Sehstörungen, Erbrechen, es handelte sich demnach wohl um urämisches Erbrechen, trotzdem enthielt das Erbrochene Aceton und der Urin 2,16 g davon. Diese Angaben beweisen, dass Aceton in den Entleerungen relativ selten oder in sehr geringen Mengen bei primären Digestionsstörungen vorhanden ist, in grösserer Quantität aber bei sekundären nachgewiesen wurde. (Nebelthau, Pawinski.)

[1]) Zentralbl. f. inn. Med. 1897.
[2]) Berl. klin. Woch. 1894.
[3]) Arch. f. Kinderheilkunde. Bd. 9, 1887.
[4]) Berl. klin. Woch. 1888.

Aber auch dafür, dass eine Digestionsstörung mässigen Grades Acetonkörperbildung veranlassen kann, sind die von Lorenz mitgeteilten Fälle primärer Magendarmaffektionen nicht recht beweisend, es handelt sich in diesen wohl um starke Inanition, denn man liest so häufig in den betreffenden Krankengeschichten „isst nichts" „viel Erbrechen". Hirschfeld[1]) hat das Bestehen einer Acetonuria gastrica geleugnet, weil sich dieselbe durch eingeführte Kohlenhydrate auf eine geringe Menge herunterdrücken liess, also durch Kohlenhydratinanition bedingt sei. Das mag für schwere Fälle von Magendarmstörungen, in denen geringe Nahrungsaufnahme, heftiges Erbrechen, starke Durchfälle bestehen, ohne weiteres zutreffen, aber die Frage, ob geringe Abweichungen vom normalen Ablauf der Verdauung, ohne dass sie Inanition machen, zur Acetonvermehrung führen, ist an der Hand des vorliegenden Materials nicht so ohne weiteres zu entscheiden.

Erklärung der Wirkung gestörter Digestion

Welchen speziellen Vorgängen bei Digestionsstörungen könnte denn nun ein Einfluss auf die Entstehung der Acetonkörper zugeschrieben werden? Hirschfeld[1]) fand keinen Unterschied in den Acetonmengen bei bestehender Koprostase oder Neigung zu dünnflüssigen Entleerungen. Vergély[2]) berichtet über 5 Beobachtungen von Acetonurien, in denen die Kinder sehr erregt waren, schlechten Appetit zeigten, kurze Zeit fieberten, fast stets erbrachen und deutlich Aceton mit der Atemluft ausschieden; auch bei ihnen bestand Verstopfung. Für die Beurteilung der Wirkung der sich abspielenden Vorgänge im Darm einfach dyspeptischer Natur aber, seien sie physikalischer oder chemischer Natur, lassen sich seine Fälle nicht verwerten, Fieber und reichliches Erbrechen waren Grund genug für Acetonurie, und wie weit z. B. abnorme Zersetzungen im Darm wirkten, wird so verschleiert. Nur der Schluss scheint berechtigt, dass Acetonurie auch bei Koprostase vorkommen kann. Abnorme Zersetzungsvorgänge können aber bei Koprostase ebenso reichlich wie bei Diarrhöen vorhanden sein und es könnte daher der Grund für die Bildung der Acetonkörper wohl in ihnen gesucht werden, zumal auch die Diarrhöe an und für sich nach unsern bisherigen Erfahrungen keine Acetonurie macht. Kalomelpulver in stark abführender Dosis beeinflussten z. B. nach Lüthje[3]) die Acetonausscheidung nicht, ebensowenig schwand die Eisenchloridreaktion; dünnflüssige vermehrte Entleerungen

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. 28. 1895.
[2]) Rev. mens. des mal. de l'enf. Bd. 16. 1898.
[3]) Zentralbl. f. inn. Med. Jahrg. 20. 1899.

nach Einnahme von Karlsbader Salz hatten nach Hirschfeld[1]) keine Wirkung auf die Acetonausscheidung.

Um nach Ausschaltung dieser mehr physikalischen Verhältnisse die Wirksamkeit abnormer Digestionsvorgänge auf das Entstehen der Acetonkörper verstehen zu können, kommt es also darauf an zu erfahren, welche Nahrungsbestandteile am leichtesten Zersetzungen anheimfallen, wie die Resorption der einzelnen Nährstoffe bei gestörter Digestion vor sich geht.

Als Mittel die Zersetzungsvorgänge im Darm einzuschränken sind vor allem bekannt die Galle und die Kohlenhydrate der Nahrung. Wird die Galle vom Darm abgehalten, so tritt regelmässig eine mangelhafte Resorption des Fettes ein, die Kohlenhydrate dagegen können ungehindert in so grossen Mengen resorbiert werden, dass sie das Fett der Nahrung ersetzen, und so ist es erklärlich, dass, wenn man die Galle fernhält und mit Fleisch und Kohlenhydraten füttert, keine Abmagerung eintritt. Das Fett bleibt demnach Zersetzungsvorgängen ausgesetzt, wenn auch für seinen Ersatz im Organismus durch die resorbierten Kohlenhydrate gesorgt ist. So erklärt sich also bei Dyspepsien mit Inanition die Wirkung der Kohlenhydrate, wie sie Hirschfeld festgestellt hat. Wie aber steht es mit der Verhinderung der Fettzersetzung im Darm durch verfütterte Kohlenhydrate? Hirschler[2]) hat gefunden, dass eine grössere Menge von Kohlenhydraten in der Nahrung die Fäulnis hintanhält. Wie diese Wirkung vor sich geht, wissen wir nicht, und die Frage, wie die Fäulnisvorgänge im Darm unter normalen Verhältnissen im Zaum gehalten werden, ist noch nicht eindeutig beantwortet. Soviel aber steht fest, dass ein Plus von Fett im Darm bei gestörter Digestion vorhanden ist und abnormen Zersetzungen verfällt. Ein Plus von Fettsäuren im Darm aber macht, wie Hagenberg und ich[3]) einwandsfrei gezeigt haben, Vermehrung des Acetons, auch wenn die Nahrungsaufnahme übermässig gross ist und Digestionsstörungen fehlen. Die Acetonkörper verdanken also bei Digestionsstörungen ihr Dasein nicht der Inanition allein, sondern auch dem längeren Verweilen des Nahrungsfettes im Darm.

Es wäre jedoch nicht ausgeschlossen, dass die Toxine der Infektionserreger beim Brechdurchfall der Kinder z. B. resorbiert Fettzerfall in den Fettdepots des Organismus hervorriefen oder dass giftige, ihre Existenz den Zersetzungsvorgängen im Darm verdankende

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 28. 1895.
[2]) Zeitschr. f. physiol. Chemie. 10.
[3]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 42. 1901.

Stoffwechselprodukte, wie sie z. B. die Herztätigkeit beeinflussen, Albuminurieen erzeugen, auch Veranlassung für die Bildung der Acetonkörper abgäben. Ueber Hypothesen kommen wir hier freilich noch nicht hinaus, aber wenn das Heroin z. B. innerlich genommen bei mir Acetonvermehrung im Urin erzeugte (s. S. 158), so muss man eine Mitwirkung von Giften bei dem Zustandekommen der Acetonurie nach Digestionsstörungen im Auge behalten. Näheres über intestinale Vergiftungen s. unter „Die Acetonkörper nach Vergiftungen".

Persönlicher Faktor.

Der persönliche Faktor kommt natürlich auch hier wieder in Betracht, wie wir das schon oben betonten. Bei hysterischen Digestionsstörungen und Ulcus ventriculi konnte ich [1]) z. B. zeigen, dass auch ohne Aenderung der Nahrung, obgleich dieselbe weit hinter dem Erfordernis zurückbleibt, und ohne dass wir einen in die Augen springenden Grund dafür finden können, die Acetonausscheidung im Urin verschwinden kann. Es kam eben zur Inanition, und welchen Anteil an der Höhe der Acetonurie bei ihr die oxydative Leistung des Protoplasmas hat, zeigte ich oben (s. S. 115).

b. Formen, bei denen toxische Einflüsse deutlich hervortreten.

Einleitung.

Wenn ich unter dieser Bezeichnung die Acetonurien nach absichtlichen oder versehentlichen Gifteinverleibungen, die Narkoseacetonurie und die febrile abtrenne, so bin ich mir bewusst, keine scharfen Unterschiede gegenüber den andern Formen geschaffen zu haben. Bei der Acetonkörperausscheidung durch Digestionsstörungen habe ich schon darauf hingewiesen, dass toxische Einflüsse auch bei ihr eine Rolle spielen werden, wenn auch der Beweis dafür schwer zu erbringen ist. In diesen drei abgetrennten Formen scheint jedoch die Mitwirkung von Giften, mögen sie von aussen eingeführt oder im Organismus entstanden sein, um vieles wahrscheinlicher, viel naheliegender; die Inanition tritt mehr in den Hintergrund, ihre Mitwirkung am Zustandekommen auch dieser toxogenen Formen von Acetonkörperbildung ist sogar von manchen Autoren nicht erkannt worden.

Gegenüber der weitverbreiteten Annahme von der protoplasmatischen Giftwirkung ist der Einfluss von Giften auf die Umsetzung des Fettes in ein grösseres Dunkel gehüllt, zumal uns ja die Zerfallsprodukte des Fettes im Organismus unbekannter erschienen. Die Durchsicht nachfolgender Zeilen zusammen mit den Erfahrungen der letzten Jahre über die Abstammung der Acetonkörper aus dem Fett kann,

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 38. 1899.

so hoffe ich, dazu führen, dass die Annahme einer Giftwirkung auf den Fettzerfall an Wahrscheinlichkeit gewinnt, dass der Erkenntnis vom Einfluss der Gifte auf Eiweiss- und Kohlenhydratstoffwechsel sich die von der toxischen Acetonkörperbildung anreiht. Die Narkoseacetonurie und die febrile haben ihre eigene Geschichte, bedürfen einer eingehenderen Besprechung, ich habe sie daher als Unterabteilungen unter den Acetonurien gesondert gestellt, bei denen eine Giftwirkung mehr in den Vordergrund tritt.

I. Die Acetonkörperausscheidung bei Vergiftungen.

Acetonurie ist beobachtet bei Vergiftungen mit Phosphor (Palma, Walko), mit Phloridzin (Azémar, Geelmuyden, Paderi, Wright), mit Kohlenoxyd (Araki), mit Atropin (Senator), Curare (Azémar), mit Antipyrin (Azémar, Hirschfeld, Tuczek), bei Pyrodin (Boeri), mit Schwefelsäure (Brieger, Hoppe-Seyler), mit Extractum filicis (Schrack, Lorenz), bei chronischer Bleivergiftung (v. Engel, Lorenz), beim chronischen Morphinismus nach dem Aussetzen des Morphiums kurz vor dem Tode (v. Engel).

Das ist eine bunte Reihe. Gifte in fester, in flüssiger, in Gasform, sogenannte Blutgifte und solche, die sicher, wie der Phosphor, keine Blutgifte sind, Metalle, Säuren, Alkaloide, akut und chronisch wirkend. Dass die Art der Wirkung auf das Entstehen der Acetonkörper bei all diesen Vergiftungen eine verschiedene sein muss, liegt auf der Hand.

Ausdehnung und Grösse.

Auffallend ist, dass die niederen Oxydationsstufen der Acetonkörper weniger beobachtet sind, sodass, wenn nicht die Untersuchungsmethode dafür anzuschuldigen wäre, man daran denken könnte, es käme eine geringere Intensität des toxischen Fettzerfalls gegenüber dem vorzugsweise durch Inanition bedingten hierdurch zum Ausdruck. Dass die Inanition in der Mehrzahl der in der Literatur niedergelegten Fälle, wenn nicht in allen, ihre Hand mit im Spiele hat, erscheint mir zu naheliegend als dass es zurück zu weisen wäre. Leider aber sind wir an der Hand der meisten Fälle, deren Untersuchung in eine Zeit fällt, in der man über das Wesen der Acetonurie recht wenig aufgeklärt war, nicht imstande zu entscheiden, was Inanition, was Giftwirkung war, denn auf die Nahrungszufuhr ist bei der Wiedergabe derselben kaum geachtet worden. Sicher ist wohl, dass es häufig zu Erbrechen kam, dass der Magen ausgespült wurde, dass Dyspepsien bestanden, dass bei den langdauernden komatösen Zuständen, den Krampfanfällen, den Verätzungen der Speisewege die Nahrungsaufnahme eine ungenügende sein musste. Also es handelt

sich gewiss auch bei der Acetonkörperausscheidung durch Vergiftungen um Inanitionswirkung.

Blutgifte.

Wenn wir nun der Erwägung Raum geben, dass neben der Inanitionswirkung noch eine spezifische der obengenannten Gifte in Betracht kommen kann, so bietet uns einen Fingerzeig dafür, wo wir diese zu suchen haben und wie sie zustande kommt, die auffällige Tatsache, dass einen ziemlich erheblichen Prozentsatz jener Gifte die bilden, welche auf das Blut eine intensive Wirkung derart ausüben, dass ihre Zusammenfassung unter dem Namen „Blutgifte" nicht unberechtigt erscheint. Dahin gehören vor allen das Antipyrin, das Pyrodin, das Kohlenoxyd. Auch die in schweren Fällen zu Anämie führende chronische Bleivergiftung wie die Säurevergiftung können durch ihren Einfluss aufs Blut zur Acetonkörperbildung beitragen. Sicher wird bei diesen Giften das Blut in verschiedener Weise geschädigt, immer aber ist neben der durch sie hervorgerufenen Alteration der äussern Atmung auch die der Zellen gestört. So hat Chvostek[1]) an säurevergifteten Kaninchen die oxydativen Prozesse wesentlich vermindert gefunden und Walter[2]) und H. Meyer[3]) beobachteten eine starke Herabsetzung der Blutalkalescenz. Beim Antipyrin und Pyrodin ist die Methämoglobinbildung die Ursache dafür, dass der Sauerstoffgehalt des Blutes abnimmt, bei experimenteller Chloratvergiftung ist der Sauerstoffgehalt des Blutes ausserordentlich stark herabgesetzt gefunden. Welchen Einfluss eine Abnahme des zur Verfügung stehenden Sauerstoffs haben muss, geht aus dem im Kapitel „Oxydation der Acetonkörper" Gesagten hervor.

Boeri[4]) hat betont, dass die Acetonurie bei diesen Giften von der stärkeren oder schwächeren Blutvergiftung abhängig sei, nicht von der Alkalescenz, vielmehr seien Acetonurie und Verminderung der Alkalescenz des Blutes parallele Erscheinungen einer Vergiftung. Nach Azémar[5]) rufen Antipyrin und Curare bei Hunden und Kaninchen nur eine sehr leichte Acetonurie hervor, Hirschfeld[6]) fand keinen Einfluss des Antipyrins auf die Acetonausscheidung; hier vermisst man Bestimmungen des Acetons in der Atemluft. Tuczek[7]) nennt die

[1]) Zentrbl. f. klin. Med. 14. 1893.
[2]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 7. 1877.
[3]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 14. 1881.
[4]) Riv. clin. e terap. Bd. 13. 1891.
[5]) Compt. rend. soc. biol. 49.
[6]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 28. 1895.
[7]) Berl. klin. Woch. 1889.

Acetonurie bei der von ihm beobachteten schweren Antipyrinvergiftung eine sekundäre, also nicht durch das Antipyrin selbst erzeugte; bei dem 4jährigen Kinde bestanden initiales Erbrechen, Sopor, epileptische Anfälle. Auch wenn das CO das Hämoglobin in Beschlag nimmt, wird ein entstandener Fettzerfall sich in niedrigeren Oxydationsstufen äussern als bei normalen Tieren, denn auch der Gasaustausch in den Geweben leidet. Araki[1]) konnte so bei Kaninchen, Hunden und Fröschen nach Eingabe von β-Oxybuttersäure und Vergiftung mit CO Aceton im Harndestillat nachweisen. Nach Geelmuyden[2]) vermehrt Buttersäure als Natriumsalz bei gesunden Tieren in den Magen gebracht, die Acetonausscheidung nicht, wohl aber bei Tieren, die mit Phlorhizin vergiftet waren. Ich stelle weitere Resultate der Versuche Geelmuydens[3]) hierher, der mit Phlorhizin vergifteten Hunden 4—7 g Acetessigsäure subkutan beibrachte. Während bei den nicht vergifteten Tieren 2,5 % der Acetessigsäure nicht umgesetzt wurden, betrug die nicht oxydierte Menge der Säure bei den vergifteten 8,2 %. Nach allem Vorhergehendem, nach dem, was über die Wirkung der Blutgifte bekannt ist, nach dem Versuch Arakis und Geelmuydens konnte man vermuten, dass in dem Mangel an O gegenüber dem Ueberschuss an zerfallendem Fett die Ursache der durch Giftwirkung verursachten Acetonkörperbildung zu suchen sei.

Ausfall von Kohlenhydraten.

Geelmuyden schliesst dagegen, dass der eingeschränkte Kohlenhydratstoffwechsel nicht nur beim Pankreasdiabetes sondern auch bei der Phlorhizinglykosurie das ausschlaggebende Moment sei. Nun kommt es auch bei der CO und P-vergiftung häufig zur Zuckerausscheidung, und obwohl wir die Phlorhizinglykosurie andern Ursachen zuschreiben, könnte man doch daran denken, auch bei diesen Vergiftungen einen Ausfall von Kohlenhydraten oder eine abnorme Umsetzung derselben für die Acetonurie verantwortlich zu machen. Walko[4]) hat bei der Phosphorvergiftung die Verhältnisse eingehend studiert, er fand, dass Glykosurie bei akuter P-intoxikation sehr häufig ist, seltener die spontane als die alimentäre Form. Auch die Acetonurie zeigt sich als ein häufiger Befund bei der P-vergiftung, sie beginnt schon in den ersten Stunden der Intoxikation, ist vorübergehend oder dauernd, steht aber mit der Schwere des Falles oder dem Auftreten der alimentären Glykosurie

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 18. 1893.
[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 26. 1899.
[3]) Skand. Arch. f. Physiol. 11. 1901.
[4]) Zeitschr. f. Heilk. Bd. 22. 1901.

nicht im Zusammenhang, ein solcher braucht wenigstens nicht hervorzutreten. Die Befunde scheinen mir von grosser Wichtigkeit, besonders aber der, dass diese Giftacetonurie schon in den ersten Stunden hervortrat, als sich aller Wahrscheinlichkeit nach noch keine stärkere Inanition, kein Kohlenhydratmangel bemerkbar machen konnte. Gegen einen Einfluss der Glykosurie auf die Acetonkörperbildung scheint mir auch folgendes zu sprechen. Die Glykosurie nach Vergiftungen ist zu unbedeutend, als dass durch den Fortfall dieser ausnutzbaren Kohlenhydrate der Fettzerfall stark gesteigert werden könnte. Unter meinen Narkoseacetonurien sind zwei mit Glykosurie, gerade bei ihnen fehlte die sonst meist vorhandene Acetonurie längere Zeit. Auch das Auftreten von Zucker im Harn ist an und für sich keine Ursache des stärkeren Fettzerfalls, denn in den von mir angestellten Inanitionsuntersuchungen wirkten die Kohlenhydrate vermindernd, auch wenn es zu Glykosurie kam. Die blosse Anwesenheit von Kohlenhydraten im Urin, wie z. B. bei der Pentosurie genügt nicht zum Zustandekommen der Acetonurie (vergl. Bendix[1]). Die grossen Harnsäuremengen, welche ich nach Verschwinden des Zuckers aus dem Harn Narkotisierter in demselben fand (s. S. 152 u. 153), die Glykosurien nach Vergiftungen, die Vermehrung des Leberglykogens durch gewisse Narkotika, Hypnotika und Antipyretika nach Nebelthau (s. Hammarsten[2]) und die Acetonausscheidung zusammengehalten mit der Tatsache, dass bei vielen der Gifte die Oxydation den Veränderungen des Blutes nach leiden muss, legen viel eher den Gedanken nahe, dass der Ablauf des Eiweiss-, Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels durch Gifte im Sinne einer mangelhaften Oxydation bei gesteigertem Zerfall beeinträchtigt wird, dass die Zeit der Ausscheidung dieser Zerfallsprodukte vielleicht nach ihrer Löslichkeit variiert. So trat nach den Narkosen zuerst Zucker, dann Harnsäure und schliesslich Aceton auf.

Phosphor.

Wir kehren zu den Verhältnissen der Acetonkörperausscheidung bei den einzelnen Giften zurück, Walkos Ergebnisse bei der Phosphorvergiftung erwähnten wir. Palma[3]) fand bei P-vergiftung einmal bedeutende, einmal mässige Acetonurie. Auch bei der Phosphorvergiftung sind nach Bauers[4]) und H. Meyers[5]) Untersuchungen zahlreiche Körperzellen im hohen Grade unfähig Sauerstoff aufzunehmen,

[1]) Die Pentosurie, Stuttgart 1903.
[2]) Lehrb. d. physiol. Chem. 1899. S. 215.
[3]) Zeitschr. f. Heilkunde Bd. 18.
[4]) Zeitschr. f. Biologie 7.
[5]) Arch. exp. Path. u. Pharm. 14. 1881.

trotzdem die Blutverhältnisse normale sind. Also auch da, wo es sich um Gifte handelt, die nicht auf das Blut einwirken, leidet die Oxydationsfähigkeit der Zellen, auch hier dokumentiert sich die Wirkung des Gifts vor allem auf dem Gebiet der oxydativen Leistung des Protoplasmas und vermittelt so die Entstehung des Acetons, der Fettzerfallprodukte. Denn dass auch der Fettstoffwechsel gerade beim Phosphor alteriert ist, zeigt doch die Einwanderung des Fettes aus anderen Körperteilen in die Leber, wie sie jetzt meist angenommen wird. Mit der Bildung der niedrigeren Oxydationsstufen der Fettsäuren, der β-Oxybuttersäure und Acetessigsäure, kann wohl auch die Mehrausscheidung von Ammoniak bei der P-vergiftung zusammenhängen.

Phlorhizin.

Beim Hund kann man durch einseitige Eiweissernährung keine Acetessigsäure im Urin erzeugen, Wright[1]) hat aber durch Hervorrufen eines Phlorhizindiabetes bei Eiweissnahrung das Auftreten der Acetessigsäure bewirkt. Nach Azémar[2]) vermehrt Phlorhizin die Acetonausscheidung bedeutend, ein Hund von 3,3 kg ohne Nahrung entleerte nach 2 g bis zu 1,087 g Aceton; hier wirkte also sicher die Inanition mit. Paderi[3]) fand, dass in kleinen Dosen (0,2—0,5 g) Phlorhizin subkutan die physiologische Menge des mit dem Urin entleerten Acetons nicht steigert, während hohe Dosen seine Quantität entsprechend erhöhen. Die Untersuchung der Atemluft gleich nach der Injektion hätte vielleicht auch schon nach kleinen Dosen, wie das Morphium in anderen Versuchen (s. S. 159), eine Acetonvermehrung ergeben. Krehl[4]) gibt an, dass auch bei der Phlorhizinvergiftung, falls die Tiere ungenügend ernährt werden, der Eiweisszerfall steigt, dass er auch die gleichen abnormen Formen annimmt, wie im Diabetes des Menschen und der pankreaslosen Hunde (Auftreten von Oxybuttersäure). Dass auch bei der Phlorhizinvergiftung das Fett bedeutenden Umwandlungen unterliegt, dass eine Einwirkung des Giftes auf seinen Zerfall also nicht so fernliegend ist, geht aus dem Befunde Rosenfelds[5]) hervor, nach dem, wie beim Phosphor ein Einwandern des Körperfettes in die Leber stattfindet. Geelmuyden s. S. 142.

Extr. filicis.

Schrack[6]) hat bei Kindern nach der Einnahme von Extractum

[1]) Crocer's research. sholarship lecture. London 1891.
[2]) Compt rend. soc. biol. 49.
[3]) Annal. di farmacoter e chimic. biolog. 1900.
[4]) Pathol. Physiol. 1898. S. 384.
[5]) Zeitschr. f. klin. Med. 28. 1895.
[6]) Jahrb. f. Kinderheilk. 29. 1889.

filicis regelmässig bedeutende Diaceturien gesehen; er wie Lorenz[1]), der hohe Acetonurien während und nach der Bandwurmkur fand, beziehen die Acetonkörperausscheidung nicht auf die Wirkung des Medikaments, sondern auf die durch das Heilmittel hervorgerufene Verdauungsstörung. Die bei der Vornahme der Bandwurmkur eingeleitete Inanition, die Digestionsstörungen werden der Wirkung des Giftes, das ja auch zu schweren Vergiftungen führen kann, Vorschub leisten.

Morphium.

Macht schon 0,01 M, wie ich (s. S. 157 u. f.) gefunden habe, eine Acetonvermehrung, wie viel stärker muss sie beim chronischen Morphinismus sein. Die gerade nach dem Aussetzen und vor dem Exitus letalis hervortretenden starken Inanitions- und dyspeptischen Erscheinungen erklären den Befund v. Engels[2]) zur Genüge, dass in wenigen Stunden grosse Acetonmengen ausgeschieden wurden.

Atropin.

Das Atropin steht in seiner Wirkung den vom Darm aus bei Digestionsstörungen resorbierten Alkaloiden nahe, kann also auch vielleicht in seiner Wirkung auf den Fettumsatz mit ihnen verglichen werden.

Wirkung der Kohlenhydrate

Wichtig für das Zustandekommen der Giftacetonurie erscheint die Frage, wie sie sich gegenüber den eingeführten Kohlenhydraten verhält. Gewiss wird, da ein Teil der Acetonausscheidung nach Gifteinverleibung sicher auf Inanition beruht, der vermindernde Einfluss der Kohlenhydrate hervortreten, doch es ist ausserordentlich bemerkenswert, dass Paderi[3]) betont, die Acetonurie durch Phlorhizin werde gegenüber der physiologischen durch Kohlenhydrate nicht herabgedrückt. Schon Boeri[4]) hatte angegeben, dass vegetabilische Ernährung auf die Acetonurie bei Blut zersetzenden Giften keinen Einfluss hat. Wir hätten somit eine spezifische Eigenschaft der toxogenen Acetonurie, die, dass sie auf Kohlenhydrate der Nahrung nicht reagiert. Fassen wir ins Auge, dass ihre Entstehung durch herabgesetzte Oxydation möglich ist, so kann es eigentlich nicht anders sein, denn eine Wiederherstellung des Blutes und eine Verbesserung der Oxydation durch Einführung von Kohlenhydraten erscheint nicht einleuchtend. Weitere Versuche aber müssen uns noch darüber aufklären, ob die Entstehung der Acetonkörper bei Vergiftungen ganz sicher auf anderen Ursachen beruht, als bei der Inanition, ob jene anderen Gesetzen folgt als diese.

[1]) Zeitschr f. klin. Med. 19. 1891.
[2]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 19. 1892.
[3]) Ann. di farmacol. e chim. biol. 1900.
[4]) Riv. clin. e terap. Nap. 1891.

Bei der Besprechung der Narkose- und Fieberacetonurie werde ich natürlich auf diese Frage zurückkommen müssen, will aber gleich hier hervorheben, dass alles für einen direkten Einfluss des Giftes auf den Fettzerfall spricht.

Persönlicher Faktor.

Wenn Walko[1]) den Einfluss der Inanition berücksichtigte und trotzdem fand, dass ein Zusammenhang zwischen Schwere der Phosphorvergiftung und Acetonurie nicht bestand, so ist in dieser Tatsache wieder auch bei der Acetonkörperausscheidung durch Gifte der persönliche Faktor, die verschieden starke Oxydationsfähigkeit des einzelnen Individuums zu erkennen. Auch Geelmuyden[2]) stellte fest, dass seine einzelnen Versuchstiere gleich grosse Mengen von Phlorhizin mit verschieden grossen Acetonmengen beantworteten. Dass die Blutkörperchen der verschiedenen Tierspezies, von Fleisch- und Pflanzenfressern, gegenüber den Blutgiften verschieden empfindlich sind, ist bekannt.

Autointoxikationen vom Darm aus.

Wir haben an dieser Stelle der schweren Vergiftungen zu gedenken, die auf Bildung und Resorption giftiger Stoffe im Darm zurückgeführt werden. Stossen wir hier schon im allgemeinen auf ein dunkles Kapitel der pathologischen Physiologie, so entstehen grosse Schwierigkeiten, wenn wir den Anteil bemessen sollen, den bei schweren Digestionsstörungen ausser der Inanition die Gifte auf den Fettzerfall, auf die Bildung der Acetonkörper haben. Im Kapitel „Die Acetonkörper bei Digestionsstörungen" haben wir schon dieser Schwierigkeiten in Kürze gedacht. Kasnow[3]) hat nun nach Unterbindung des Mastdarms eine ausserordentlich starke Abnahme der roten Blutkörperchen, des Hämoglobins, gefunden und es wäre danach denkbar, dass, wie bei vielen Giften, durch Vermittlung von Blutveränderungen die toxische Wirkung der im Darm gebildeten Gifte auf den Fettzerfall zustande käme. Cassaët[4]) hat die Frage nach der Wirkung gastrischer Toxine eingehend studiert, auf die lesenswerte Arbeit aber kann ich nicht näher eingehen, hier interessiert nur, dass er Delirien machende, epileptische und epileptiforme Anfälle hervorrufende Toxine gefunden hat und dass er einmal beobachten konnte, dass es wie nach voraufgegangenem Magendarmleiden zu schwerer Intoxikation mit Ausscheidung von Aceton und Oxybuttersäure kam. So gibt es wohl ein Coma dyspepticum (Litten[5]), eine

[1]) Zeitschr. f. Heilk. Bd. 22. 1901.
[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 26. 1899.
[3]) Wratsch. 1901. N. 17.
[4]) Arch. génér. de méd. 1901. mars-avril.
[5]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 7. Suppl. 1884.

Epilepsie durch Darmaffektionen hervorgerufen, aber nichts berechtigt uns anzunehmen, dass gegenüber den im Darminhalt festgestellten schwergiftigen Alkaloiden die geringen Mengen Acetons, die im Darmtraktus gefunden wurden und seine niedrigeren Oxydationsstufen als Darmgifte eine irgendwie nennenswerte Rolle spielen. Eine Epilepsia acetonica als Ausdruck einer Autointoxikation, wie v. Jaksch[1]) sie annahm, hat nach unsern heutigen Erfahrungen keine Berechtigung. Schon Baginsky[2]) hat gewichtige Gründe gegen sie angeführt. Beim Asthma acetonicum Pawinskis[3]) waren Asthma und Acetonurie Folgen der Urämie. Lorenz[4]) greift auf die Vorstufen des Acetons als die Ursachen der mannigfachen Erscheinungen nervöser Natur, Coma, epileptische Anfälle, meningeale Erscheinungen, Amaurosen zurück und glaubt, dass für die akuten, speziell die toxischen Magenaffektionen, die Annahme am plausibelsten erscheint, nach der ein vom Darmkanal aufgenommenes Toxin zu abnormem Eiweisszerfall und damit zur Bildung von Acetonvorstufen und Aceton führt. Hierin können wir ihm nach unseren heutigen Ansichten von der Säurevergiftung des Organismus schon eher, wenn auch nicht unbedingt folgen. Wo aber sollen diese Vorstufen entstehen, und welches ist der Einfluss der im Darm sich bildenden giftigen Substanzen auf die Entstehung der Fettzerfallsprodukte? Während v. Jaksch (l. c.) das Aceton anschuldigt als die Ursache der schweren nervösen Symptome, die bei toxischer Gastroenteritis auftreten können, sucht Lorenz (l. c.) die Quelle der von ihm als die Ursache dieser Erscheinungen angesehenen niedrigeren Oxydationsstufen wohl nicht mehr im Darm. Vergély[5]) dagegen spricht aus, dass die Störungen bei Magendarmkrankheiten der Kinder einen besonderen Charakter haben, der durch die Entstehung von Aceton, Acetessigsäure, β-Oxybuttersäure im Darmkanal veranlasst wird, und hält es für möglich, dass die genannten Acetonkörper im Darmkanal durch Einwirken von Mikroorganismen auf die Eiweisskörper und Zucker sich bilden.

Wie wirken die im Darm gebildeten oder in ihn eingeführten Gifte hinsichtlich der schweren nervösen Symptome? Sind am Coma dyspepticum z. B. die Acetonkörper oder die ihre Entstehung veranlassenden Alkaloide schuld? Lorenz meint, dass die Vergiftungs-

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 10. 1885.
[2]) Arch. f. Kinderheilk. Bd. 9. 1887.
[3]) Berl. klin. Woch. 1887.
[4]) Zeitschrift f. klin. Med. Bd. 19. 1891.
[5]) Rev. mens. des mal. de l'enf. Bd. 16. 1899.

erscheinungen auf nervösem Gebiet so sehr an das Vorhandensein von Aceton im Harn gebunden seien, dass sie beim Fehlen anderer kausaler Momente nicht anders als durch die toxische Wirkung von Aceton oder dessen Vorstufen bedingt aufzufassen seien. Wohl aber können doch Acetonkörperbildung und epileptische Anfälle Wirkungen gleicher Ursache sein, es bedarf meiner Ansicht nach zu grosser Mengen von resorbierten Giften, damit eine so starke Bildung von Acetonkörpern und eine Säurevergiftung des Organismus entstehen könne, und nun sind von Cassaët (l. c.) spezifische Toxine gefunden, welche epileptische Anfälle erzeugen, während wir von einer durch Säurevergiftung erzeugten Epilepsie nichts wissen.

Ich glaube demnach, dass bei schweren Autointoxikationen durch Magendarmstörungen die nervösen Erscheinungen auf das Entstehen der Acetonkörper nicht zurückgeführt werden können, dass ihre Bildung aber durch die resorbierten Alkaloide wohl veranlasst wird, dass der Ort der Entstehung der Acetonkörper in diesen Fällen nicht der Darm ist und dass die Annahme einer Autointoxikation durch Acetonkörper vom Darm her wenig Berechtigung hat.

Die Acetonkörperausscheidung nach Narkosen.

Die Acetonurie nach Narkosen war v. Jaksch[1]) unbekannt, sie, ein Kind moderner Forschung, hat auch später eine unverdiente Zurücksetzung erfahren. Der Grund dafür lag wohl vornehmlich darin, dass nur der Chirurg, der ein Interesse für das Aceton aus der inneren Medizin mitbrachte, sie näher studieren konnte und dass die betreffenden Arbeiten nicht über die Fachblätter hinaus bekannt genug wurden. Becker[2]), der chirurgischer Assistent wurde, nachdem er es in der inneren Medizin gewesen war, hat unzweifelhaft das Verdienst, auf die nach Narkosen auftretende Acetonurie hingewiesen und sie studiert zu haben. Es verlohnt sich daher, die Befunde Beckers eingehend wiederzugeben. Er fand, dass die Stärke der Acetonurie von der Dauer der Narkose und der Art des Narkotikums unabhängig ist. Die Acetonurie tritt in einigen Fällen erst in der zweiten Urinportion nach der Narkose zutage, sie schwindet in mehreren erst am 8. oder 9. Tage. Weiber reagieren stärker als Männer, am stärksten Kinder. Nur in $^2/_3$ der untersuchten Fälle war die Legalsche Reaktion positiv. Auffallender als in andern Fällen z. B. beim

[1]) Acetonurie und Diaceturie. Berlin 1885.

[2]) Virch.-Arch. Bd. 140. Zentralbl. f. Chir. Bd. 21. 1895.

Magenkarzinom trat die durch die Narkose hervorgerufene Acetonurie bei Diabetikern in die Erscheinung und Becker ist der Anschauung, dass drei Diabetiker infolge des durch die Narkose hervorgerufenen Gewebszerfalles zugrunde gegangen sind. Die Acetonurie ist nach der Narkose nicht nur ein Symptom der Inanition, auch Kranke, welche kurz vorher gegessen hatten, schieden Aceton aus, eine Bromäthernarkose von einer Minute Dauer machte auch schon Acetonurie. Die zwischen einigen Milli- und Centigrammen schwankende Acetonurie tritt meist wenige Stunden nach der Narkose ein. Die Narkosen waren mit Aether, Bromäther, Chloroform, Aether-Chloroform, Bromäther-Aether hervorgerufen.

Welche Fülle von Perspektiven bot diese Form der Acetonurie! Wenn es wirklich gelang, den Faktor der Inanition, des Kohlenhydratmangels gänzlich zu eliminieren, so hatten wir eine rein toxische Form vor uns, wir hatten es mit einem durch Gifte hervorgerufenen Gewebszerfall zu tun, die Acetonurieen bei Vergiftungen, bei Infektionskrankheiten hatten vieles Gemeinsame mit der Narkoseacetonurie und wir konnten uns bemühen, die Gesetze, denen diese Form der Acetonurie folgt, auch bei der durch Infektionen hervorgerufenen wiederzufinden. Warum reagierten Weiber anders als Männer, warum Kinder am stärksten? War der Diabetiker auch zu dieser Form der Acetonurie geneigter? Es ergaben sich wichtige, praktische Konsequenzen für den Chirurgen. König[1]), der vor grösseren Operationen zumal Amputationen warnt, solange der Urin viel Zucker enthält, der Kranke elend oder gar komatös ist, hat für gewisse Fälle Ausnahmegesetze gelten lassen. Wenn nämlich die Gangrän trotz antidiabetischer Kur und antiseptischer Lokalbehandlung nicht zurückgeht, so muss durch eine radikale, mit peinlichster Antisepsis ausgeführte Operation, meist Amputation die Lebensrettung versucht werden, zwei Patienten Königs wurden so geheilt. Nach den Erfahrungen Beckers[2]) wird die Prognose nicht allein der in verzweifelten Fällen vorgenommenen Operationen, sondern auch der an Patienten mit leichtem Diabetes vollzogenen durch das Auftreten der infolge der Narkose entstehenden Zerfallsprodukte des Fettes und durch das von ihnen bewirkte Coma stark getrübt; er hat mit den 3 von ihm mitgeteilten Fällen 12 gesammelt, in denen diabetische Kranke bald nach der Narkose im Coma zugrunde gingen. Leider sind die Befunde betreffs der Acetessigsäure und β-Oxybuttersäure im Harn dieser Kranken

[1]) Zentralbl. f. Chir. Bd. 14. 1887.
[2]) Deutsche med. Woch. 1894.

vor der Narkose zu wenig hinreichend, als dass wir anzugeben vermöchten, wann die Gefahr des Comas nach der Narkose droht und ob wir z. B. Diabetiker mit Acetessigsäure im Harn noch narkotisieren dürfen. Eine Zusammenstellung aller Fälle, in denen Diabetiker bald nach der Narkose im Coma gestorben sind, mit Rücksicht besonders auf den Urinbefund auch vor der Narkose wäre demnach ausserordentlich wünschenswert. Diese Zusammenstellung müsste das Material vieler Kliniken verwerten. In den Kapiteln „Diabetische Acetonausscheidung" und „Prophylaxe und Therapie" komme ich auf diesen Gegenstand zurück.

Während Conti[1]) eine Acetonurie nach Chloroformnarkosen nicht finden konnte und glaubte, das Operationstrauma führe zur Hyperacetonurie, hat Greven[2]) an einem noch grösseren Material als Becker seine Untersuchungen über die Narkoseacetonurie angestellt, es wurden mit dem Urin von 251 Patienten 14—1500 Reaktionen gemacht, und er fand 167mal einen positiven Ausfall der Legalschen Probe. Die Acetonurie hielt wenige Stunden bis 9 Tage an, eine schon bestehende Acetonurie wurde stärker.

Abram[3]) bestätigte Beckers Angaben, er meint, dass Acetonurie unweigerlich nach jeder allgemeinen Narkose erscheinen müsse, ganz gleich welcher Art das Narkotikum ist und wie lange die Narkose dauert. Aus dieser letzten, von allen drei Untersuchern festgestellten Erfahrung ward mir ein Fingerzeig dahin, dass man sich den Zufälligkeiten, mit denen die Narkose in der chirurgischen Klinik verknüpft und mit denen besonders die Erlangung von Untersuchungsmaterial verbunden ist, nicht mehr auszusetzen braucht, dass man auf experimentellem Wege und zwar unter Anwendung irgend eines Narkotikums, z. B. des Morphiums, den letzten Ursachen der Narkoseacetonurie auf die Spur kommen könnte. Rief schon eine Bromäthernarkose von einer Minute Dauer Acetonurie hervor, so konnte ich auch mit Morphium und mit Heroin Versuche in dieser Richtung an normal genährten Menschen anstellen. Das war ja doch offenbar der schwerwiegendste Einwand, den man auch hier wieder gegen das Bestehen einer Acetonurie durch Vergiftungen machen konnte, dass eine Inanition, ein Kohlenhydratmangel unter den Verhältnissen der Narkose nicht vermeidbar sei. Nahmen auch, was ja freilich relativ selten ist, die Kranken vor der Narkose ihre gewohnte Nahrung zu sich, so trat entweder bei der Narkose oder

[1]) Riform. med. 1893. Zentralbl. f. inn. Med. 15. 1894.
[2]) In.-Diss. Bonn 1895.
[3]) Journ. of Path. and Bact. 3. S. 430.

bis zur Zeit der ersten Urinentleerung Erbrechen ein, oder es fiel eine Mahlzeit aus, bis die Patienten, wie in einigen Fällen, erst 10—20 Stunden nach der Narkose zum erstenmal urinierten.

Narkose bei Diabetes.

Meine ersten Studien über die Narkoseacetonurie habe ich als chirurgischer Assistent begonnen und später an Narkoseharnen der Göttinger chir. Klinik mit Hilfe entgegenkommender Kollegen fortsetzen können. Ich will gleich bemerken, dass ich nur einen Fall von Narkose bei Diabetes durch die Freundlichkeit des Herrn Geh.-Rat Ebstein[1]) untersuchen konnte. Ebstein hat diesen Fall in seiner Festschrift für König eingehend gewürdigt. Es handelte sich um eine 51 Jahre alte, recht fettleibige Patientin, welche vor der Operation eines Nabelbruchs bei mittelgrosser Urinmenge 2,8—3,8 % Zucker ausschied; Aceton und Acetessigsäure fehlten. An den beiden der Operation vorhergehenden Tagen sank die Zuckerausscheidung bei fast gleicher Urinmenge auf 0,8 %. Bei der glatt verlaufenden Operation wurde nicht viel Chloroform gebraucht. Nach der Operation bestand zunächst viel Erbrechen, in den ersten Tagen an nahendes Coma mahnende Apathie. Von zwei am Operationstage aufgefangenen Urinportionen enthielt die erste 0,8 %, die zweite kein Saccharum, am Tage nach der Operation enthielten 1025 ccm Urin 0,6 % Zucker, von abnormen Harnbestandteilen ist nichts verzeichnet. Am 2. Tage nach der Operation setzten Acetonurie und Diaceturie ein, erstere stark, bestand 15 Tage lang, an Intensität vom 11. Tage an abnehmend, letztere, ebenfalls stark einsetzend, dauerte 14 Tage, während grosse Wasser- und Zuckermengen bis zu 184 g erst beim Abklingen von Acetonurie und Diaceturie eintraten. Acetonurie und Diaceturie sind, wie Ebstein hervorhebt, keineswegs allein durch Inanition zu erklären, auch die erheblich gesteigerte Glykosurie wird auf Schädigung des Protoplasmas durch das Chloroform zurückzuführen sein. Wie ich später ausführen werde, spielt die Inanition eine vermittelnde Rolle bei der Acetonurie nach Giften. Auffallend ist in diesem Fall wie auch bei zwei Narkosen an gesunden Menschen, dass die Zuckerausscheidung das Auftreten von Aceton und Acetessigsäure im Harn hinauszuschieben scheint, ja eventuell verhindern kann.

Den Einfluss der an normalen Menschen und zwar vorwiegend an Kindern vorgenommenen Narkosen auf das Zustandekommen einer Acetonurie habe ich in zwei früheren Arbeiten[2]) bereits gestreift, ohne mich auf Einzelheiten einlassen zu können. Ich halte es demnach

[1]) Vererbbare cellulare Stoffwechselkrankheiten Stuttgart. 1902.

[2]) Wien. klin. Rundschau 1900. — Arch. f. klin. Chir., Bd. 66, 1902.

für meine Pflicht, näher die Resultate auszuführen und genauere Angaben zu machen. Die ganzen Tabellen über 50 Narkosen hier zu bringen würde zu weit führen, sie enthalten genaue Daten über Alter des Patienten, seine Krankheit, die Dauer der Narkose, die Menge des Narkotikums, die Nahrungsaufnahme vor und nach der Narkose, das Erbrechen, die Zeit des Urinlassens, die Menge des Urins, die Stärke der Legalschen, Gerhardtschen, Arnoldschen Reaktion, über das Vorhandensein von β-Oxybuttersäure, Eiweiss, Zucker. Sie in leicht übersichtlicher Form zu bringen geht nicht an, ich greife daher die meine Behauptungen am besten beweisenden Fälle heraus. Da, wie Becker fand, Kinder auf die Narkose am schnellsten und intensivsten mit der Acetonurie antworten, so sind von mir nur ganz wenige Erwachsene in den Kreis meiner Untersuchungen gezogen.

Diesen Verhältnissen verdanke ich es wohl, dass ich zum erstenmal alle Acetonkörper auch nach der Narkose nachweisen konnte und dass die Acetonurie häufiger als bei den Voruntersuchern auftrat. Doch auch die wenigen Erwachsenen zeigten so starke Diaceturie, dass ich, obwohl ich Bestimmungen nicht ausführte, annehmen darf, auch bei ihnen kommt es in einem kleineren Bruchteil zur Ausscheidung der β-Oxybuttersäure.

Von den 50 Fällen, die ich auf das Vorhandensein der Acetonkörper im Urin untersuchte, fand ich die Legalsche Reaktion negativ in 13 Fällen = 26 %. Also nahezu $^3/_4$ aller Narkotisierten bekamen sofort nach der Narkose Acetonurie. Woher kam es, dass dies bei den andern nicht der Fall war? Da sind zunächst ausserordentlich bemerkenswert 2 Fälle, in denen es zu relativ bedeutender Glykosurie mit nachfolgender starker $\overline{\text{Ur}}$-ausscheidung kam. Ich halte es für zweckmässig, diese beiden Fälle kurz zu beleuchten:

Zucker-, $\overline{\text{Ur}}$ und Acetonkörper.

1. Fall. 13jähriges Mädchen mit Kniefungus. Vor der Narkose nichts genossen. 33 ccm Chloroform in 100 Min. 1. Portion 7 Uhr abends. Menge 174 ccm. Legal, Arnold negativ. Minimale Eiweissopaleszenz mit Essigsäure und Ferrocyankalium, Fehling stark +, Gärung nach 24 St. +, CO_2 = 7 cm in grossem Gärungsröhrchen, keine Drehung. 2. Portion 11 Uhr ab. Kolossaler $\overline{\text{Ur}}$-ausfall. 170 ccm, Fehling hellgrün. $\overline{\text{Ur}}$-menge in dieser Portion 1,325 g, davon 0,393 ausgefallen, in der 1. Portion 0,153 $\overline{\text{Ur}}$. Das Mädchen hatte also in 12 Stunden 1,478 g $\overline{\text{Ur}}$ ausgeschieden. 3. Portion morgens 6 Uhr. 70 ccm, Phosphatausfall, kein $\overline{\text{Ur}}$-ausfall, kein Sacch. 4. Portion $1^1/_2$ Uhr nachm. 38 ccm, Fehling gelbgrün.

2. Fall. $6^1/_2$jähriger Knabe. Operation: Schädelplastik. Vor der Narkose nichts genossen, am Operationstage nur Kaffee. Erbrechen 6 Uhr nachm., $10^1/_2$ Uhr abends, 1 und 3 Uhr nachts, am 2. Tage nur morgens Kaffee getrunken, sonst nichts genossen. 28 ccm Chloroform in 16 Min. Operation 10 Uhr vorm. 1. Portion 3 Uhr nachm. Menge 120 ccm. Kein Aceton, keine Acetessigsäure, kein Alb. Fehling stark +. Polarisation 2,4%, Gärung +. Keine Pentosenreaktion. 2. Portion. Menge 90 ccm, abends 9 Uhr, starker Uratausfall, kein Aceton, 4% Rechtsdrehung, Gärung +. 3. Portion nachts. 90 ccm, Uratausfall, kein Aceton. Nylander und Gärung +. 0,4 Linksdrehung. 4. Portion mitt. 12 Uhr. 100 ccm, Nylander negativ, Uratausfall, kein Aceton, keine Acetessigsäure; hat heute nichts genossen. In diesen 4 Portionen, also in 24 Stunden = 0,949 g Ür. Erst am Morgen des 2. Tages nach der Narkose in 400 ccm Urin. Legalsche Reaktion mittelstark, Arnolds Reaktion deutlich, β-Oxybuttersäure, nach Tollens bestimmt aus 350 ccm : 7 ccm derw ässerigen Lösung drehen 0,3.

Ich kann hier auf diese eigenartigen Stoffwechselvorgänge nicht näher eingehen, das Studium des Narkoseurins aber bietet so viel des Bemerkenswerten, dass ich hoffe, meine Untersuchungsresultate vervollständigen zu können. Hier kam es mir nur darauf an zu zeigen, dass augenscheinlich Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel die Acetonkörperausscheidung hintanhalten; wenigstens traten die uns bekannten Oxydationsstufen erst ganz allmählich und später in die Erscheinung.

Inanition.

Ein zweiter Faktor, der die Acetonurie nach Narkose verhindert, ist nun aber doch ohne Zweifel der Ausfall der Inanition, in 9 von den 13 Fällen ohne Legalsche Reaktion in der ersten Urinportion war der Verlust an Nahrung gering. Am auffallendsten war mir ein 9jähriger Knabe, der nie erbrach, schon bald nach der Narkose wieder mit gutem Appetit ass; er bekam einmal bei $1^1/_2$stündiger Narkose 25 ccm Chloroform, das anderemal in 40 Min. 15 ccm, er hat nie Aceton im Urin ausgeschieden. Von den 13 Narkotisierten, welche in der 1. Portion eine Legalsche Reaktion nicht gaben, ist 7mal eine 2. und 3. Portion nicht untersucht, von den übrigen 6 zeigten 3 auch in später gelassenen Portionen keine Acetonurie, 3 dagegen in der 2. Portion und zwar wenn, das war unverkennbar, die Inanition weitere Fortschritte gemacht hatte, wenn die Nacht zwischen der 1. und 2. Portion lag. Der Einfluss der Inanition ist demnach unverkennbar, aber er ist, das hoffe ich besonders in den Morphiumexperimenten zu zeigen, mehr unterstützend. Ich habe eine

Reihe von Kindern im Alter von 6—9 Jahren von morgens 8 bis nachmittags 3 Uhr hungern lassen, sie bekamen keine Acetonurie in der Zeit, die bei den narkotisierten zwischen Narkose und Urinlassen verstrich, geschweige denn Acetessigsäure und β-Oxybuttersäure. Natürlich war ich auch bemüht, Urin nach Narkosen zu untersuchen, die ohne Erbrechen verliefen und an unvorbereiteten Patienten in der Poliklinik gemacht wurden. Nur in 3 Fällen ist mir das geglückt und ich habe kein Aceton gefunden. Zur eingehenden Beurteilung gebe ich sie kurz wieder.

1. Fall. Kräftiger Mann mit Schulterluxation; morgens 8 Uhr Frühstück. 12½ Uhr Narkose bis zur Muskelschlaffheit. Urin 1½ Uhr. Legal. neg.

2. Fall. 18jähriges Mädchen, 7 Uhr 2 Scheiben Brot, Kaffee, 10 Uhr 2 Scheiben Brot mit Wurst, 11 Uhr Urin gelassen, 11¼ Uhr Narkose ohne Erbrechen, Dauer ¼ Std., 12½ Uhr Urin 350 ccm, Legal. neg., auch nach Messinger-Huppert keine Acetonvermehrung.

Im 3. Fall wurde ein kräftiges Mädchen mit ausserordentlich starkem Appetit am 22. IX. mittags 12½ Uhr zur Entfernung von 5 kariösen Zähnen chloroformiert. Sie genoss vorher 2 Brötchen, ½ l Milch, 1 Ei, 1 Scheibe Graubrot, 1½ Brötchen mit Wurst, ¾ l Milch. Sie brach bei der Narkose nicht und genoss zum Mittagbrot ¼ l Bouillon, eine tüchtige Portion Braten, Kartoffelbrei, Reisbrei, Apfelschnitte, Gemüse in reichlicher Menge. Der um 1¾ Uhr gelassene Urin war frei von Aceton und Acetessigsäure.

Am folgenden Tage genoss sie zum ersten Frühstück 2½ Brötchen, ½ l Milch, zum zweiten 1 Scheibe Graubrot mit Ei, 1½ Brötchen mit Wurst, ¾ l Milch. Um 12 Uhr wurde sie zur Entfernung von 3 kariösen Zähnen chloroformiert, ohne dass sie erbrach. Gleich nach der Narkose ass sie wie am Tage vorher tüchtig zu Mittag und um 3 Uhr nahm sie ½ l Milch und 2 Brötchen zu sich. Der Urin wurde um 1¼ und 4 Uhr untersucht, er gab weder Legalsche noch Arnoldsche Reaktion, auch Fehling war negativ.

Ich lege diesen drei Ergebnissen kein allzu grosses Gewicht bei, besonders wenn mir exakte Experimente mit Morphium zeigen konnten, dass die Mitwirkung der Inanition am Zustandekommen einer Acetonvermehrung nicht notwendig ist, und zumal in ihnen das Aceton in der Atemluft nicht mitbestimmt werden konnte. Auch wurde der Urin wohl zu bald nach der Narkose untersucht. Aber so viel geht doch wohl aus allem hervor, dass für die Höhe der gewöhnlich ja

durch Legalsche Reaktion festgestellten Narkoseacetonurie der Kohlenhydratmangel in der Nahrung mit verantwortlich zu machen ist.

Ausdehnung und Grösse.

Die Arnoldsche Reaktion auf Acetessigsäure war in der ersten Portion nach der Narkose negativ in 23 Fällen = 46 %, sie ist nie aufgetreten 14mal, leider fallen von diesen 11 aus, weil eine zweite Portion nicht untersucht wurde, bei 3 Narkosen trat sie also sicher nie auf, bei 9 in der zweiten Portion. Die β-Oxybuttersäure war schon in der ersten Urinportion vorhanden 13mal, war am ersten Tage nach dem Narkosetage nachweisbar 5mal, trat erst am zweiten Tage auf 2mal. Ich habe nur in den Fällen nach ihr gesucht, in denen die Arnoldsche Reaktion stark positiv war. Es zeigte sich auch bei diesen Untersuchungen, dass β-Oxybuttersäure bestimmbar war, ohne dass die Gerhardtsche Reaktion positiv ausfiel, dass die Reaktion Arnolds empfindlicher ist als die Gerhardts. Die grösste Menge β-Oxybuttersäure in Narkoseurinen betrug 2,5 g in 440 ccm Urin, in 18 Stunden nach der Narkose gesammelt, und 1,1 g innerhalb der ersten 24 Stunden.

Intensität der Narkose.

Man wird annehmen, dass in diesen beiden Fällen die Menge des Narkotikums eine besonders grosse war, dass die Narkose besonders lange dauerte. Das ist jedoch nicht der Fall, es wurden im ersten Falle in 45 Min. 15 ccm Chloroform, im zweiten in 30 Min. 10 ccm Chloroform gebraucht. In einem Falle wurden 45 g Chloroform in 105 Min. verwandt, hier trat die β-Oxybuttersäure erst am zweiten Tage nach der Narkose auf, als das Kind nur schwarzen Kaffee zu sich nahm. Wenn ich nun auch zahlenmässig den Einfluss der Narkosedauer und -intensität nicht belegen kann, da zur Höhe der dabei auftretenden Acetonurie auch andere Faktoren mitwirken, so die Inanition und ein persönlicher Faktor, während die Art des Leidens ausser beim Diabetes ohne erkennbaren Einfluss ist, so glaube ich doch, dass er vorhanden, wenn auch schwer zu finden ist. Kommt bei der Anstellung der qualitativen Reaktionen, nur dieser konnte ich mich bei der Masse der Bestimmungen bedienen, doch auch noch die Urinmenge in Betracht. Vielleicht gibt eine Durchsicht der Tabelle S. 156 einigen Aufschluss, sie bringt die Verhältnisse bei den geringsten Mengen Chloroform zur Anschauung. Am meisten beweisend erscheint mir die Tatsache, dass hier unter 11 Fällen allein 7mal die Arnoldsche Reaktion negativ ist und in den übrigen 4 schwach oder kaum angedeutet.

Bei stärkerer Einwirkung der die Bildung und Ausscheidung der Acetonkörper veranlassenden Einflüsse macht sich, wie im Fieber, beim Hunger, beim Diabetes die ganz bestimmte Reihenfolge bemerk-

ccm Chloroform	Dauer der Narkose	Stärke der Inanition	Legal	Arnold	β-Oxybuttersäure	Alter
4	15	grösser	mittelstark	schwach	—	7
5	15	gering	—	—	—	7
5	20	gering	+	—	—	$6^1/_2$
5	35	gering	schwach	schwach	—	—
8	35	grösser	+	—	—	—
10	40	grösser	+	—	—	4
10	30	grösser	+	—	—	9
10	30	grösser	+	kaum +	—	9
10	30	gering	schwach +	—	—	3
10	40	grösser	schwach +	—	—	8
10	45	grösser	stark	schwach	—	—

bar, in der die einzelnen Oxydationsstufen auftreten. Wird die Acetonmenge grösser, so erscheint die Acetessigsäure, ist die Arnoldsche Reaktion stärker, so wird die β-Oxybuttersäure nachweisbar. Dafür kann ich aus meinen Tabellen über die Narkoseacetonurie viele Belege anführen; hier nur einzelne.

Nr. d. Tab.	Portionen	Dauer der Narkose	ccm Chloroform	Nahrung vor der Narkose	Nahrung nach der Narkose	Urinmenge	Legal	Arnold	β-Oxybuttersäure
27	1. Port.	30 Min.	15 ccm	Kaffee und 1 Brötchen	—	270	schwach	—	—
	2. „				Eisstücke	275	stark	+	—
	3. „				Kaffee	260	sehr stark	stark	+
21	1. Port.	22 Min.	5 ccm	$^1/_4$ l Milch, 1 Brötchen	Erbrech.	130	mittel	eben +	—
	2. „			1 Butterbrot, $^1/_4$ l Kaffee	Kaffee	220	stark	deutl.	+

In der umgekehrten Reihenfolge, in der sie aufgetreten sind, verschwinden sie, wenn die Narkosewirkung vorübergeht. Zuerst schwindet die β-Oxybuttersäure, dann die Acetessigsäure, zuletzt das Aceton.

Nr. d. Tab.	Portionen	Dauer der Narkose	Menge Chloroform	Nahrungsaufnahme vor der Narkose	Nahrungsaufnahme nach der Narkose	Urinmenge	Legal	Arnold	β-Oxybuttersäure
31	1. Port.	30 Min.	15 ccm	—	Kaffee	406	stark	stark	+
	2. Tag morg.				„	675	mittel	schwach	—
	3. Tag nachm.				Brötchen u. Kaffee	245	schwach	—	—

Der Einfluss der am nächsten Tage nach der Narkose genossenen Kohlenhydratmenge in Form von Brötchen, in der sie ja prompt wirken, schien mir nicht so durchsichtig wie bei der einfachen Inanition und ich[1]) habe daher schon früher diese Tatsache gegen die Erklärung, dass die Narkoseacetonurie nur durch Inanition bedingt sei, mit ins Feld geführt. Ich habe vorher betont, dass die einfache Inanition auch bei Kindern nicht in so kurzer Zeit zu einem derartig massenhaften Fettzerfall führen kann, dass sie aber, wenn also nicht als auslösendes, so doch für die Höhe der Acetonurie bedeutungsvolles Moment in Frage kommt.

Welcher Anteil dem persönlichen Faktor, der oxydativen Energie bei der Narkoseacetonurie zukommt, das werden wir erst entscheiden können, wenn mit Berücksichtigung aller Kautelen, bei ganz gleicher Ernährung, nach innerlicher oder subkutaner Einverleibung von Narkoticis Bestimmungen des Acetons in der Atemluft und dem Urin in genügender Zahl vorgenommen sind. Jedenfalls ist die von Becker schon gefundene Tatsache bemerkenswert, dass Weiber stärker reagieren als Männer, Kinder am stärksten. Letzteres ist durch meine Untersuchungen vollauf bestätigt. Den Einwand, dass das Narkotikum erst zum Fettzerfall führe, wenn Inanition vorhanden ist, kann ich wohl schon durch meine Versuche, die in den nächsten Tabellen folgen, zurückweisen.

An mir habe ich zunächst drei Versuche bei gleicher Diät angestellt, einmal mit Heroin 0,005 g und zweimal mit 0,01 g Morph. Das Narkotikum wurde abends gegen 11 Uhr genommen, damit eine Beeinträchtigung der Verdauung möglichst ausgeschlossen wurde. So ist es wohl zu erklären, dass in der Atemluft, deren Untersuchung auf Aceton morgens und nachmittags vorgenommen wurde, keine Acetonvermehrung auftrat. Die späteren Versuche mit Morphium zeigten nämlich, dass die Bestimmung in der Atemluft sich sofort an die Einverleibung des Narkotikums anschliessen muss, wenn man ein Mehr von jodoformbildenden Körpern in der Atemluft finden will. Nach 0,005 g Heroin trat eine Vermehrung um 14,1 mg, nach 0,01 Morph. um 29 mg ein. In dem zweiten Versuch mit 0,02 M. ab. 11 Uhr verteilt sich eine geringe Acetonvermehrung im Urin auf mehrere Tage, hier ist die Atemluft nicht untersucht.

---

[1]) Arch. f. klin. Chir. Bd. 66. 1902.

Waldvogel.

Dat. u. Versuchsanordnung	Menge Spez. Gew.	mg Aceton im Urin	mg Aceton in der Ateml.
3. Gem. Kost konstant	1030 1023	5,8	0
4. Konstante Diät	950 1030	5,6	0
5. Konst. Diät 0,005 Heroin	1010 1026	19,7	0
10. Konst. Diät	1100 1027	8,3	0
11. Konst. Diät 0,01 M.	1150 1027	37,3	0
12. Konst. Diät.	1130 1025	9,3	0

Waldvogel zweiter Versuch.

Dat. u. Versuchsanordnung	Harnmenge	mg Aceton darin
7.	970	8,2
8.	1050	8,2
9. 0,02 M. subk.	985	12,9
10.	1150	15,6
11.	930	15,4
12.	1020	9,3

Wie schnell in der Atemluft die jodoformbildende Substanz nach M.-einverleibung auftritt, beweist der in den nächsten beiden Tabellen niedergelegte Versuch.

Morgens 8 Uhr 15 bekamen Jorns [1]) und ich 0,01 M. subkutan, bei ersterem schloss sich sofort an die Injektion die Atemluftuntersuchung, während ich erst etwa eine Stunde nach der Injektion am Apparat atmen konnte. Am Nachmittag atmete ich zuerst und dann Jorns, die Wirkung tritt deutlich hervor. Während J. am

[1]) Göttinger Dissert. 1903.

Waldvogel.

Datum	Menge	Aceton in 24 St. Atemluft	Urin	Bemerkungen
6. VIII.	1180	Erste 12 St. 7,68 zweit. 12 „ Spur 7,7	8,5	
7. „	1080	Erste 12 St. 0 zweit. 12 „ 0 0	10,7	
8. „	1560	Erste 12 St. 15,4 zweit. 12 „ 28,9 44,3	12,5	30 gr Na. bicarb.
9. „	1080	Erste 12 St. 0 zweit. 12 „ 18,5 18,5	10,9	
10. „	950	Erste 12 St. 0 zweit. 12 „ 30,0 30,0	8,1	8 Uhr 15 0,01 M. 4 „ 10 0,01 „ 9 „ 0,01 „
11. „	1230	Erste 12 St. 0 zweit. 12 „ 0 0	7,7	

M.-tage in den ersten 12 Stunden eine Steigerung der Acetonmenge um 12 mgr erfuhr, stieg sie bei mir in der Atemluft nicht, aber in den zweiten 12 Stunden betrug bei mir die Vermehrung in der Atemluft 11,5 mgr, J. dagegen hatte keine Vermehrung aufzuweisen. Die Mengen im Urin hatten keine wesentliche Aenderung erfahren, sie

Jorns.

Datum	Urinmenge	mgr Aceton Atemluft	Urin	Bemerkungen
9	1450	Erste 12 St. 0 zweit. 12 „ 15,2 15,2	10,6	
10	1650	Erste 12 St. 19,2 zweit. 12 „ 0 19,2	9,7	
11	880	Erste 12 St. 31,2 zweit. 12 „ 0 31,2	4,9	8 Uhr 15 4 „ 10 9 „ ab } je 0,01 Morph. subk. Erbrechen und Durchfälle 3 Stühle diarrhoisch.

waren eher etwas niedriger als an den vorhergehenden Tagen, trotzdem bei J. die Urinmenge anstieg.

Dreger.

Datum	Urinmenge	mg Aceton darin	mg Aceton der Atemluft	Bemerkungen
13	1000	8	morg. 0 nachm. 0	
14	1165	7	morg. 0 nachm. 0	
15	720	6	morg. 15,3 nachm. 30,6	9 U. 20 0,02 g Morphium, nach 2 St. etwas Erbrechen, um 2 U. starkes. 6 U. 10 0,01 M. 8 U. starkes Erbr.
16	860	7	morg. 0 nachm. 0	Reichliche Nahrungsaufnahme

In diesem Versuch tritt ebenfalls eine starke Acetonvermehrung in der Atemluft nach 0,03 g M. hervor, doch hat die Versuchsperson erbrochen und so könnte der Einwand gemacht werden, dass Inanition vorliegt. Es ist indes nicht sehr wahrscheinlich, dass der Mangel an Kohlenhydraten diese Acetonvermehrung herbeigeführt hat, da die Urinwerte nicht zunahmen, während in der Inanition das Aceton im Harn viel stärker ansteigt als in der Atemluft.

Es fragt sich nun, ob diese Giftwirkung auf das Zustandekommen der Acetonurie nicht schon früher festgestellt ist, zumal nachdem Becker[1]) den Einfluss der Narkose kennen gelehrt hatte. In dieser Beziehung glaube ich folgende der Literatur entnommenen Angaben verwerten zu können. Meyer[2]) fand, dass die Antiseptica der aromatischen Reihe eine Steigerung der Acetonausscheidung und der durch β-Oxybuttersäure bewirkten Linksdrehung hervorrufen, am energischten das Benzol und Salol. Bei letzterem trat anfangs auch vermehrte N-Ausscheidung ein. Der Zusammenhang des Benzols und Salols mit der Acetonurie kann mit den Verhältnissen im Darm, mit einer Inanition nicht erklärt werden, es ist daher nicht so fernliegend, ihn als durch Giftwirkung herbeigeführt anzusehen. Meyer selbst gibt an, dass die hohe Acetonausscheidung nach Benzol vielleicht mit einer festgestellten leichten Intoxikation

[1]) Virch. Arch. Bd 140. 1895.
[2]) In.-Diss. Strassburg 1895.

zusammenhängen dürfte, auch die Salolwirkung kann auf eine leichte Karbolvergiftung zurückgeführt werden. Denn es ist bemerkenswert, dass mit dem Verschwinden der olivengrünen Farbe des Harns auch Acetonurie und Linksdrehung auf ihren Mittelwert sanken. Wir finden so eine eigenartige Uebereinstimmung der Salolwirkung mit der von Giften beim Diabetes, wie wir sie im Kapitel „Diabetische Acetonkörperausscheidung" ausführlicher besprechen werden. Gifte scheinen beim Diabetes so zu wirken, dass die Zuckermenge zunächst abnimmt und die Werte der Acetonkörper ansteigen, wie z. B. im Fieber, nach der Narkose (s. S. 151), im Coma. Das Salol ist imstande, die Zuckerausscheidung herabzusetzen, während es andererseits die Acetonurie steigert. Es liegt also sehr nahe, hier eine Giftwirkung auf das Protoplasma anzunehmen. Hirschfelds[1]) Versuche mit Opiumtinktur sind nicht ganz eindeutig, man könnte eine Vermehrung des Acetons am 7. Tage erkennen, aber die Kost war kohlenhydratfrei, die Acetonmengen waren daher im Steigen, die Opiumdosen gering. Hierher zu gehören scheinen mir aber meine Versuche mit Thyreoidin[2]); das Gift der Thyreoidea steigert einmal den Eiweisszerfall, wie das Scholz[3]), Richter[4]) und Grawitz[5]) dargetan haben, diese Steigerung kann eine geringe oder eine grössere sein, sie kann auch ausbleiben, ebenso wie es z. B. nach der Narkose zu einer stärkeren Eiweisseinschmelzung nicht immer zu kommen braucht, oder wie auch im Coma der Eiweisszerfall fehlen kann. Die Einverleibung der Schilddrüse kann weiter Glykosurie verursachen, wie z. B. die Narkose (s. a. Bendix[6]). Das geht aus den Arbeiten von Strauss[7]), Bettmann[8]) und Mawin[9]) hervor, ob diese Glykosurie immer auftritt, ob sie gross ist, ist für unsere Sache gleich. Nun habe ich auch eine Acetonvermehrung bei Schilddrüsenfütterung an zwei Patienten feststellen können, die ziemlich erheblich war, und ich lasse die damals gefundenen Zahlen hier folgen, weil ich glaube, dass sie gerade in diesem Zusammenhang erhöhte Bedeutung beanspruchen können.

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 28. 1895.
[2]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 38. 1899.
[3]) Zentrlbl. f. inn. Med. 1895.
[4]) Zentrlbl. f. inn. Med. 1896.
[5]) Münchn. med. Woch. 1896.
[6]) Zntrlbl. f. Stoffw. u. Verdkrkh. 1902.
[7]) D. med. Woch. 1897.
[8]) Berlin. klin. Woch. 1897.
[9]) Berlin. klin. Woch. 1897.

L. Adipositas.

Datum	Harnmenge	Ges. N	mg Aceton	Bemerkungen
24. IV.	900	12,884	4	Gemischte Kost
25. „	700	10,987	6	
26. „	800	11,531	7	
27. „	600	10,103	8	
28. „	750	10,367	25	0,9 g Schilddrüsensubstanz
29. „	1000	11,179	5	„ „

v. H. morb. Basedow.

Datum	Harnmenge	Ges. N	mg Aceton	Bemerkungen
27. I.	1000	8,7	4	Gemischte Kost
28. „	1450	8,2	5	
29. „	1400	8,8	15	
30. „	1050	9,0	18	
31. „	900	12,2	2	
1. II.	1050	10,2	5	0,9 g Schilddrüsensubstanz
2. „	1000	9,0	25	„ „
3. „	1300	12,4	40	„ „
4. „	1300	10,2	19	„ „
5. „	1300	12,4	26	„ „
6. „	1100	10,8	14	„ „

Es muss natürlich weiterer Untersuchung vorbehalten bleiben, ob vielleicht auch wie bei der Narkose die Acetonurie ausbleibt, wenn die Glykosurie auftritt, jedenfalls finden wir, dass bei Schilddrüseneinverleibung ganz wie nach der Narkose das Eiweiss des Körpers in Zerfall gerät, dass der Kohlenhydratumsatz notleidet und dass Acetonvermehrung vom abnormen Abbau des Fettes Kunde gibt. Gerade dieses Zusammentreffen aller drei Störungen muss uns darauf hinweisen, dass die Schäden, welche das Narkosegift und das der Schilddrüse setzen, nicht in ein Organ verlegt werden können, dass es sich um eine Störung des gesamten Protoplasmas handeln muss. Ich glaube, dass gerade diese Befunde und das Studium der Acetonausscheidung uns in unseren Anschauungen über Giftwirkung und Protoplasmaschädigung fördern werden und dass auch, wie wir später zeigen können, das Wesen des Diabetes, des Comas durch diese Erkenntnis der protoplasmatischen Giftwirkung und ihrer Aeusserung in Glykosurie, Acetonurie und vermehrtem Eiweisszerfall unserm Verständnis näher gerückt wird. Doch davon später! So viel geht jedenfalls aus den Ausführungen in diesem Kapitel hervor,

dass es eine durch Gifte erzeugte Acetonurie gibt, deren Grund in einer Zellschädigung zu suchen ist. Neben den wichtigen Faktor der Inanition tritt für das Entstehen der Acetonkörper die Giftwirkung.

II. Die febrile Acetonkörperbildung.

Obwohl v. Jaksch[1]) mit aller Nachdrücklichkeit bereits betont hat, dass die febrile Acetonurie von dem das Fieber bedingenden Prozess völlig unabhängig ist, hat es doch nicht an Klinikern gefehlt, die eine Acetonurie z. B. bei Typhus, beim Tetanus, beim Scharlach als etwas Besonderes ansahen, als etwas, das nicht als ganz selbstverständlich sich in den Rahmen des Krankheitsbildes einfügte. Die Zeit, da man nach neuen Krankheiten suchte, bei denen Aceton im Urin nachweisbar war, ist vorüber, jetzt wogt der Streit um die Frage: ist die bei fieberhaften Infektionskrankheiten auftretende Acetonurie überhaupt eine febrile? Macht die erhöhte Körpertemperatur, die Inanition oder das Gift der Infektionserreger den Fettzerfall? Wir werden sehen, dass es für jeden einzelnen dieser Gründe Verteidiger gegeben hat.

Ausdehnung und Grösse.

Es sind alle 3 Acetonkörper im Urin Fiebernder nachgewiesen, v. Jaksch[2]) fand neben dem Aceton die Acetessigsäure, ebenso Deichmüller, Seifert, Penzoldt, Litten. Die quantitativ festgestellten Acetonmengen betrugen nach Hirschfeld[3]) 400 mg im Maximum, nach v. Jaksch 500; die Werte halten sich also in mittleren Grenzen und erreichen die beim Diabetes und bei völliger Inanition nicht. Zu bedenken ist, dass in diesen Zahlen auch die Acetessigsäure zur Geltung kommt.

Die Acetessigsäure ist bei fieberhaften Prozessen Erwachsener nach v. Jaksch[4]) selten, ihr Vorhandensein deutet, wie er meint, auf einen malignen Verlauf der Krankheit, häufiger tritt sie bei Kindern im Eruptionsstadium akuter Exantheme auf; hier kommt ihr eine prognostisch ungünstige Bedeutung nicht zu. Schrack[5]) fand sie fast konstant bei hohem kontinuierlichen Fieber der Kinder. Was das Verhältnis der Diaceturie beim Fieber zur Acetonurie anlangt, so macht v. Jaksch die Angabe, dass die febrile Diaceturie von

[1]) Ueber Acetonurie u. Diaceturie. Berlin. 1885.
[2]) Zeitschr. f. Heilk. Bd. 3.
[3]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 28. 1895.
[4]) Ueber Acetonurie u. Diaceturie. Berlin. 1885.
[5]) Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 29. 1889.

Anfang an bestehe und nicht aus der Acetonurie hervorgehe. Ich halte das nicht für richtig, soweit meine Beobachtungen reichen, schon der von Schrack[1]) gefundene Umstand, dass am Ende des fieberhaften Prozesses mit dem Fieber die Diaceturie schnell aufhört und der Acetonurie Platz macht, scheint mir dafür zu sprechen, dass wie bei allen andern Formen auch hier die verschiedenen Oxydationsstufen in umgekehrter Reihenfolge schwinden, wie sie aufgetreten sind. Mit unsern jetzigen Anschauungen über den Zusammenhang der 3 bekannten Acetonkörper lässt sich die Beobachtung v. Jakschs nicht vereinen; es wird denkbar sein, dass ein schnelles Ablösen des Acetons durch die Acetessigsäure und ein zu spätes Untersuchen ihn das Aceton im Anfang bei febrilen Affektionen übersehen liess.

β-Oxybuttersäure hat E. Külz[2]) bei Scharlach und Masern, v. Noorden[3]) bei Typhus abdominalis und schnell tödlich verlaufenden Dysenterieen gefunden. Letzterer hebt hervor, dass sie prognostisch nicht ungünstiger ist, dass es zur Anhäufung der sauren Produkte bis zur Säurevergiftung gerade bei fieberhaften Infektionen äusserst selten kommt. Auch ich sah nie etwas derartiges, habe daher auch aus diesem Grunde immer die Anschauung gehabt, dass die Intensität der fieberhaften Acetonkörperbildung hinter der der diabetischen weit zurückbleibt. Minkowski[4]) hat im Harn Fiebernder wiederholt nach Oxybuttersäure gesucht, ohne dass es ihm jemals gelungen wäre, sie nachzuweisen.

Eine Aufzählung aller fieberhaften Prozesse, bei denen Acetonkörper im Urin gefunden wurden, ist aus den eingangs angeführten Gründen überflüssig. Von Interesse wäre es aber, wenn genaue Untersuchungen, Atemluft und Urin berücksichtigend, Unterschiede feststellen könnten, welche nach Ausschluss der Inanition entweder der Höhe oder Eigenart des Fiebers oder der Schwere der Infektion zugerechnet werden dürften. Unterschiede in dieser Richtung sind entschieden vorhanden, wenn sie auch vorläufig nicht exakt bewiesen sind, weil die Verhältnisse zu verwickelt erscheinen. Feststehend ist wohl, dass das kontinuierliche hohe Fieber anders wirkt als das remittierende oder intermittierende, dass Fieber in chronischen Krankheiten in Bezug auf Acetonkörperbildung einen andern Einfluss

[1]) Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 29. 1889.
[2]) Zeitschr. f. Biolog. 23. 1887.
[3]) Lehrb. d. Path. d. Stoffw. Berlin. 1893.
[4]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 19. 1885.

ausübt als in akuten Infektionen; wer aber will bestreiten, dass diese Verhältnisse sich ohne Schwierigkeiten auch anders erklären lassen, z. B. durch die verschiedene Wirkung der Erreger des Krankheitsprozesses, durch die verschieden starke Inanition? Ich glaube nicht, dass es uns in absehbarer Zeit gelingen wird durch exakte Beweisführung Licht in diese Verhältnisse zu bringen. So ist es auch zu erklären, dass wir über die Häufigkeit der Acetonkörperausscheidung in den einzelnen fieberhaften Erkrankungen ziemlich widersprechende Ansichten finden. Wenn ich gehofft hatte, das Urteil der Autoren über die Acetonkörperausscheidung bei einer relativ so gleichförmig verlaufenden Krankheit, wie die Pneumonie es ist, übereinstimmend zu finden, so wurde das nicht bestätigt. Die neuesten Untersuchungen sind wohl die von Pfaundler[1]), er fand Aceton in 50 % der Fälle, Conti[2]) stellte fest, dass von 20 Pneumonieen nur 2 letal verlaufende und zwar nur spurenweise Acetonurie zeigten; diese geringe Ausscheidung von Aceton erklärt Conti durch das Vorhandensein schwerer interstitieller Nierenerkrankung. v. Engel[3]) fand, dass eine stärkere Steigerung der Acetonausscheidung nicht immer eintritt, Conti (l. c.) sah 2 Fälle von Pneumonie mit hohem Fieber, aber minimaler Steigerung der Acetonmenge im Urin. Beim Typhus abdominalis mit seinem in den meisten Fällen typischen Verlauf scheinen alle Autoren (v. Jaksch, v. Engel, Conti) über die Häufigkeit der Acetonurie einig zu sein; v. Engel weist aber darauf hin, dass die Regelmässigkeit der Acetonurie beim Typhus während der Continua hervortrat. Er beobachtete einen Typhusfall, in dem die Normalzahl des im Urin ausgeschiedenen Acetons nur um ein weniges überschritten wurde; ich erinnere mich ebenfalls einer Anzahl von Typhusfällen, in denen auch während der Continua die Legalsche Reaktion nicht positiv war. Auch Fränckel[4]) sah positive Legalsche Reaktion in den ersten Tagen im Krankenhause, sie schwand bei Aufnahme einer nicht zu spärlichen Nahrung; die Patienten kamen mit Inanition herein. Penzoldt[5]) fand in 11 Fällen seine Indigoprobe auf Aceton nur 1mal deutlich, 2mal schwach, in 8 Fällen fehlte sie ganz. Bernert[6]) hat nur in 11,7 % der Typhusfälle Acetonurie nachgewiesen,

[1]) München. med. Woch. 1902.
[2]) Riform. med. 1893.
[3]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 20. 1892.
[4]) Deutsch. med. Woch. 1901.
[5]) Arch. f. klin. Med. Bd. 34. 1884.
[6]) Zeitschr. f. Heilkunde. Bd. 23. 1902.

auch in der Rekonvaleszenz bestand sie und war durch Nahrungszufuhr beeinflussbar. Da die Acetonurie beim Typhus so selten auftritt, kann, so schliesst Bernert, die Unterernährung nicht allein das auslösende Moment sein. v. Jaksch (l. c.) erwähnt einen Typhus, bei dem die pathologische Acetonurie mit der Entfieberung aufhörte, der Harn aber wieder sehr reich an Aceton wurde, als infolge einer eitrigen Entzündung der Mamma hohes kontinuierliches Fieber eintrat. Entzündliche Prozesse rufen bei Kaninchen und Hunden nach Azémar[1]) nur sehr leichte Acetonurie hervor.

Ich glaube nicht, dass diese Widersprüche fürs erste ausgeglichen werden, es wirken eben so manche Faktoren zum Zustandekommen der Acetonurie beim Fieber, sie wechseln in den einzelnen Fällen so stark, dass Vergleiche ausserordentlich erschwert, gemeinsame Gesichtspunkte mit Mühe gefunden werden. Ich glaube kaum, dass die Bestimmung des Acetons in der Atemluft hier viel Aufklärung bringen wird.

Erklärung. Wenn wir also nun dazu übergehen, die Gründe der febrilen Acetonurie zu durchmustern, so muss gleich betont werden, dass eine Entscheidung darüber, ob diese oder jene Ursache bei fieberhaften Prozessen von grösserer oder geringerer Bedeutung für das Entstehen der Acetonkörper sei, zur Zeit nicht zu fällen ist und dass ich, zumal ich ein eigenes Urteil nur aus wenigen Versuchen herleiten kann, grosse Vorsicht bei der ganzen Beurteilung des Wesens der fieberhaften Acetonurie walten lassen muss. Ich habe freilich versucht, durch diagnostische Tuberkulininjektionen bei Phthisikern mit gleicher Ernährung Fieber zu erzeugen, und teile im Kapitel „Diabetische Acetonkörperausscheidung" die bei einem fiebernden Diabetiker gewonnenen Resultate mit, doch kann ich aus den wenigen Versuchen das Wesen der febrilen Acetonkörperausscheidung nicht erklären.

Temperatur. Wenn der Name „febrile Acetonurie" zu Recht bestehen soll, so ist es natürlich nicht nötig nach unsern jetzigen Anschauungen vom Fieber, dass Fieberhöhe und Acetonurie parallel steigen und fallen. Freilich v. Jaksch[2]) hat beobachtet, dass die Stärke der febrilen Acetonurie im allgemeinen der Fieberhöhe entspricht, dass das Maximum der Acetonausscheidung mit dem Maximum der Fieberhöhe, abgesehen von unwesentlichen Abweichungen, gleichen Schritt hält. So ganz bestimmt drückt also doch auch v. Jaksch nicht aus, dass die Höhe des Fiebers die Höhe der Acetonwerte schafft. Er kann

[1]) Compt. rend. biol. soc. Bd. 49.

[2]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 5. 1882.

recht haben, insofern durch die Höhe der Temperatur die Intensität des Krankheitsprozesses zum Ausdruck kommt, und die von ihm angeführten Beispiele sind ausserordentlich überzeugend, aber die Höhe der Temperatur allein ist etwas zu stark betont. Wir wissen ja, dass auch für die Oxydationen, die in der übergrossen Mehrzahl der mit Fieber verlaufenden Fälle gesteigert sind, die absolute Höhe der Temperatur ohne Bedeutung ist; in einer Minderzahl von Fällen fand sich keine Störung der Oxydationen trotz hoher Temperatur[1]). Gewiss verlaufen im allgemeinen unter höherer Temperatur die oxydativen Vorgänge schneller, aber diese Wirkung fällt gegenüber der, die das Wesen des Krankheitsprozesses ausübt, wenig ins Gewicht. Und so ist es denn auch verständlich, wenn spätere Untersucher nicht den Ansichten v. Jakschs, betreffs der Uebereinstimmung zwischen Temperaturhöhe und Grösse der Acetonurie, gefolgt sind. Baginsky[2]) und Seifert[3]) fanden freilich, dass bei fieberhaften Krankheiten die Acetonmenge mit der Fieberhöhe zunimmt und mit dem Abfall verschwindet, Schrack[4]) dagegen sah hohes kontinuierliches Fieber bei Kindern auch ohne Acetonurie und meint, dass die Diaceturie häufiger als die Acetonurie bei schweren Infektionen z. B. Diphtherie vorkommt, auch wenn sie ohne Fieber verlaufen. Nach ihm steht möglicherweise das Auftreten der Diaceturie bei fieberhaften Erkrankungen mit den eklamptischen Anfällen im Zuhammenhang. v. Noorden[5]) fand Acetonurie bei afebrilem Typhoid, bei afebrilen Pneumonieen, bei Angina mit Fieber bis zu 38°. Diaceturie sah v. Noorden bei fast fieberlosem Verlauf, offenkundig von der Nahrungsaufnahme abhängend. Bei fast fieberloser Lungenschwindsucht ist nach ihm die Diaceturie nicht selten. v. Engel[6]) hebt hervor, dass zwischen der Höhe des Fiebers und der der Acetonausscheidung Beziehungen für alle febrilen Affektionen nicht bestehen, Natur und Lokalisation des das Fieber bedingenden Prozesses bilden nach ihm ein gewichtiges Moment für das Vorhandensein oder Fehlen hoher Acetonmengen. In letzter Zeit fanden Botazzi und Orefici[7]), dass die Acetonurie

---

[1]) Kraus, Zeitschr. f. klin. Med. 18. 1891. Loewy, Virch. Arch. 126. Kraus u. Chvostek, Wien. klin. Woch. 1892.

[2]) Deutsch. med. Woch. 1887.

[3]) Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1883.

[4]) Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 29. 1889.

[5]) Lehrb. d. Path. d. Stoffw. 1893.

[6]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 20. 1892.

[7]) Lo Sperimentale. Bd. 55. 1902.

noch andauert, wenn das Fieber aufhörte; auch sie untersuchten wie Schrack[1]) diphtheriekranke Kinder. Blumenthal[2]) vermisste Acetonurie bei nicht septischer Diphtherie der Erwachsenen fast immer.

Inanition.

So hat man sich denn nach einem andern naheliegenden Grunde für die Acetonurie im Fieber umgesehen; die früher einseitig befolgte Einschränkung der Nahrungsaufnahme im Fieber machte das Suchen nur zu leicht, eine Inanition bestand in den meisten fieberhaften Erkrankungen, und der erste, der wie mit andern Formen der Acetonurie auch mit der Acetonuria febrilis aufräumen wollte, Hirschfeld[3]), sprach es aus, dass eine vielleicht geringe Acetonausscheidung im Fieber durch Hinzufügen von Kohlenhydraten verringert wird, dass es sich also auch hier um Inanitionsacetonurie handle. Nach meiner Ansicht braucht eine Acetonurie doch nicht deswegen durch Mangel an Kohlenhydraten hervorgerufen zu sein, wenn sie durch 70—90 g Traubenzucker, wie Hirschfeld feststellte, von 400 mg auf 100 bis 200 mg fällt. Wenn auch die Acetonurie der Fiebernden in dieser Richtung wie bei normalen Menschen verläuft, so ist damit nicht ausgeschlossen, dass die Ursache der vermehrten Ausscheidung von Fettzerfallsprodukten doch eine toxische ist. Bottazzi und Orefici (l. c.) machen die Angabe, dass Zuckerdarreichung die febrile Acetonurie wenig herabdrückt. Auch v. Noorden[4]) steht auf dem Standpunkt, dass die fieberhafte Acetonurie nicht nur eine Inanitionserscheinung sei, sondern dass in ihr ebenso die Vergiftung des Protoplasmas zum Ausdruck komme. v. Engel (l. c.) hat auf die Bedeutung der Lokalisation des das Fieber bedingenden Prozesses aufmerksam gemacht. Bei 4 Typhen mit Diarrhöen war die Acetonausscheidung beträchtlich erhöht, in einem Fall mit Obstipation wurde die Norm nur um ein geringes überschritten. Es ist auch meiner Ansicht nach nicht von der Hand zu weisen, dass, wenn durch den Sitz im Digestionstraktus dem Körper die Ersatzstoffe für das zerfallende Gewebe in grösserem Massstabe verloren gehen, die ja gewiss vorhandene Mitwirkung der Inanition eine stärkere sein muss, so z. B. in der Cholera, bei der Hoppe-Seyler[5]), Terray, Vas und Gara[6]) im Stadium algidum fast konstant Acetonurie, häufig Diaceturie beobachteten. Man wird

[1]) Jahrb. f. Kinderheilk. 29. 1889.
[2]) Path. d. Harns am Krankenbett. 1903.
[3]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 28. 1895.
[4]) Path. d. Stoffw. Berlin. 1893.
[5]) Berl. klin. Wochenschrift 1892.
[6]) Berl. klin. Wochenschrift 1893.

mich aus den Einwänden gegen Hirschfeld nicht missverstanden haben, ich stehe durchaus auf dem Standpunkt, dass die Inanition an der Acetonuria febrilis mitwirkt, doch scheint mir der Fehler dort zu liegen, wo man einseitig auf diesen Faktor einen zu grossen Wert legte.

Grade meine Erfahrungen bei der Narkoseacetonurie, die von mir zuerst festgestellte Tatsache, dass ohne Aenderung der Nahrungszufuhr und ohne dyspeptische Erscheinungen eine so schnell sich bemerkbar machende Acetonvermehrung durch Einverleibung von Narkoticis sich hervorrufen lässt, haben mich auf die Giftwirkung bei jeder Infektion hingewiesen. Brachte ein in so kleinen Dosen in den Körper eingeführtes Gift Acetonvermehrung, so war es nicht von der Hand zu weisen, dass die Toxine der Infektionserreger den gleichen Effekt haben mussten, und zwar in so viel höherem Grade, als sie zu einer schweren Schädigung des ganzen Organismus führen. Auch schien mir die Grösse der Acetonmenge zu der Stärke der Inanition nicht in dem gewohnten Verhältnis zu stehen, sie erschien mir zu hoch. So kam ich denn mehr und mehr dazu, denen recht zu geben, welche die Giftwirkung bei der Infektion als bestimmend für das Zustandekommen der febrilen Acetonurie darstellten, das sind v. Noorden[1]), Bottazzi und Orefici[2]) und Blumenthal[3]). v. Engel[4]) betonte die Natur des das Fieber bedingenden Prozesses im allgemeinen, Bottazzi und Orefici aber scheinen den Einfluss des Giftes der Infektionserreger auf das Zustandekommen der Acetonkörperbildung festgestellt zu haben. Sie untersuchten 5 diphtheriekranke Kinder, eines in der Rekonvaleszenz; sie stellten auf der Höhe der Erkrankung einen vermehrten N-zerfall als Ausdruck der durch die Toxine verursachten Schädigung fest und erklärten für die hauptsächlichste Ursache der Acetonurie die Zirkulation toxischer Substanzen. Die Serumbehandlung unterdrückt nach ihnen die Ursache der Acetonurie, die Kurve der Acetonausscheidung zeigt zwei Senkungen, eine erste plötzlich eintretende unter dem Einfluss der Serumtherapie, eine zweite weniger steil abfallende, die über die Heilung hinaus dauert. Bei Kindern mit labilerem Protoplasma fand sich eine relativ ansehnlichere Acetonurie, es liessen sich bedeutende individuelle Differenzen bei gleichem Alter und gleichem

Giftwirkung.

[1]) Path. d. Stoffw. Berlin. 1903.
[2]) Lo Sperimentale. Bd. 55. 1902.
[3]) Path. des Harns am Krankenbett. 1903.
[4]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 20. 1892.

Körpergewicht feststellen. Blumenthal betont, dass einzelne Infektionskrankheiten, z. B. Streptokokkenerkrankungen sehr zu Acetonurie und Diaceturie neigen, er denkt an einen spezifischen Einfluss der Streptokokken.

Persönlicher Faktor.

Wie Bottazzi und Orefici hebt auch v. Engel hervor, dass bei derselben Krankheit und derselben Fieberhöhe beträchtliche Schwankungen in der Grösse des ausgeschiedenen Acetons vorkommen. Bei narkotisierten Kindern fand ich die β-Oxybuttersäure, bei Kindern mit Fieber fand Schrack viel Acetessigsäure. Was bedeutet das alles anders, als dass an der Höhe der Acetonkörperbildung im Fieber auch ein persönlicher Faktor mitarbeitet, dass nicht unter dem Einfluss gleicher Mengen Infektionsgiftes, gleich grosser Inanition bei einem Menschen ebensoviel Fett zerfällt, wie beim andern, nicht ebensoviel β-Oxybuttersäure zu Aceton oxydiert wird bei diesem wie bei jenem Menschen. Wenn wir auch das Mass dieser Grössenunterschiede noch nicht gefunden haben, so viele Tatsachen lassen sich nicht anders erklären und so auch diese als dadurch, dass die oxydative Leistung des Protoplasmas eine bei verschiedenen Menschen variierende Grösse darstellt und dass dieselbe im Fieber in verschieden starkem Grade bei verschiedenen Menschen geschädigt wird. Geschädigt wird sie ja auf jeden Fall, und v. Noorden[1]) betont, dass eine unzulängliche Gewebsarbeit im Spiele sein müsse, weil bei normalen Funktionen diese leicht oxydablen Substanzen bis auf Spuren verschwinden müssten.

Diabetes.

Es ist nicht ohne Wert, hier die Angaben der Autoren einzuflechten darüber, wie sich der diabetische Organismus in Bezug auf seine Acetonkörperbildung verhält, wenn er fieberhaft erkrankt. In dem Falle Ebsteins[2]) war die Reaktion auf Acetessigsäure bei einem Diabetiker, der an Typhus abdominalis erkrankte, besonders stark in der zweiten Periode des Typhus, und das Coma schloss sich direkt an. Die Zuckerproduktion dauerte fort. Ein Zuckerkranker v. Engels[3]) erkrankte an Typhus. In der ersten Periode war das Aceton mit dem Zucker vorhanden und zwar in ziemlich grossen Mengen, die Acetessigsäurereaktion war zu dieser Zeit negativ, dann schwanden Zucker und Aceton, soweit es durch die Reaktion Legals angezeigt wird. Noch während der Continua war darauf die Legalsche Reaktion 6 Tage lang negativ, nachdem der

[1]) Path. d. Stoffw. 1893.
[2]) Arch. f. klin. Med. Bd. 30. 1882.
[3]) Prag. med. Woch. 16. 1891.

Zucker wieder aufgetreten war. Am Tage nach dem Kollaps war Aceton wieder vorhanden, diesmal daneben auch die Acetessigsäure und schon am folgenden Tage waren schwere Zeichen des Comas nachweisbar.

Meyer[1]) beobachtete einen Diabetiker, der an einer Influenza-Pneunomie mit leichtem Fieber erkrankte; die vorher 0,4 betragende Acetonurie stieg auf 4,0 g und nach 10 Tagen mit dem Aufhören des Fiebers belief sie sich wieder auf 0,5. Während der hohen Acetonwerte wurden komatöse Erscheinungen nicht bemerkt. Der diabetische Organismus reagiert also meist auf Fieber mit einer stärkeren Bildung von Acetonkörpern, Acetessigsäure und β-Oxybuttersäure treten bald auf. Dem gegenüber steht die Tatsache, dass die Zuckerausscheidung im Fieber oft in erstaunlicher Weise zurückgeht wie unter den mitgeteilten Fällen bei dem v. Engels (l. c.). Im Fieber wie bei der Narkose (s. S. 151) kann also ein auffallender Antagonismus zwischen dem Zucker und den Acetonkörpern hervortreten. Im Kapitel „Diabetische Acetonkörperausscheidung" ging ich etwas ausführlicher auf dieses merkwürdige Verhältnis ein, das, wie ich gleich hier bemerke, aber nicht in allen Diabetesfällen mit Fieber hervorzutreten braucht.

Conti[2]) meinte den Einfluss einer schweren interstitiellen Nierenerkrankung auf die Acetonausscheidung bei Pneumonie zu erkennen, bei nur zwei letal endenden Fällen war auf der Höhe der Erkrankung das Aceton, und zwar nur in Spuren vorhanden. Bottazzi und Orefici[3]) fanden, dass Eiweiss bei geringen Mengen Acetons im Harn vorhanden sein, bei grossen fehlen kann. Die Albuminurie dauert zuweilen länger als die Acetonurie.

Ist die febrile Acetonurie, oder besser ist die Acetonkörperbildung im Fieber nun mit den bislang bestehenden Anschauungen über den Zerfall von Körpersubstanzen im Fieber in Einklang zu bringen? Dass es zum toxogenen Eiweisszerfall kommt, ist nach Fr. Müllers[4]) Vorgang eine ziemlich verbreitete Anschauung. Das Auftreten von Albumosen nach Schulthess[5]), Krehl und Matthes[6]), das Ver-

[1]) In.-Diss. Strassburg. 1895.
[2]) Riform. medic. 1893. Dec. 7.
[3]) Lo Sperimentale. Bd. 55. 1902.
[4]) Zeitschr. f. klin. Med. 16. 1889.
[5]) Arch. f. klin. Med. 58. u. 60. 1897 u. 98.
[6]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 38. 1897.

halten der Harnsäure (s. Schreiber)[1]), die vermehrte N-ausscheidung deuten auf eine Alteration des N-stoffwechsels. Das Vorhandensein einer alimentären Glykosurie im Fieber, die von Mohr[2]) in letzter Zeit wieder studierte Erscheinung, dass fieberhafte Erkrankungen eine Vermehrung der Zuckerausscheidung beim Diabetiker hervorrufen können, indem sich dieser Einfluss des Fiebers in einer Funktionsschädigung der den Zuckerumsatz regelnden Organe geltend machen soll, sprechen für eine Alteration des Kohlenhydratstoffwechsels. Das Fett wird im Fieber, sehen wir einmal ganz davon ab aus welchen Ursachen, eingeschmolzen, sollte nicht auch bei ihm eine Alteration des Zerfalls etwas Naheliegendes und Mögliches sein? Man kann doch Krehl[3]) nicht unbedingt beistimmen, wenn er die Erhöhung des Fettumsatzes im Fieber in erster Linie abhängen lässt von der durch Veränderung der Atemmechanik verstärkten Muskeltätigkeit und der Inanition. Und wie gesagt, es soll nicht von Belang sein, was den vermehrten Fettumsatz veranlasst, er ist vorhanden und nichts spricht dagegen, dass bei reichlichem Fettzerfall eine Oxydation bis zu Kohlensäure und Wasser im Fieber ausbleibt. Wenn auch hier eingewandt werden sollte, dass der Ersatz des zerfallenden Körperfetts durch die Kohlenhydrate der Nahrung möglich ist, dass also eine toxogene Natur des Fettzerfalls fraglich erscheint, so entgegne ich mit Krehl[3]), dass man versuchen soll, den Fettzerfall im Fieber in normalen Bahnen verlaufen zu lassen; dann will ich glauben, dass der toxische Einfluss der Infektion auf den Fettzerfall nicht vorhanden ist.

Zusammenfassung.

Es handelt sich nach alledem meiner Ansicht nach bei der febrilen Acetonkörperausscheidung um einen durch Gifte und Inanition hervorgerufenen Fettzerfall. Auf die Höhe dieses Zerfalls, auf die Art der Oxydationsstufen, in denen sich dieser dokumentiert, sind noch andere Verhältnisse von Einfluss, so die oxydative Leistung des Protoplasmas, eventuell der Sitz des das Fieber hervorrufenden Prozesses.

Es ist mehr als wahrscheinlich, dass die aus dem Fettzerfall hervorgehenden Säuren mit eine Veranlassung sind zu der Alkalescenzabnahme des Blutes und der vermehrten Ammoniakausscheidung im Fieber. Wenn auch die Acetessigsäure und β-Oxybuttersäure nicht

---

[1]) Ueber die Harnsäure. Stuttgart 1899. S. 54.
[2]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 42. 1901.
[3]) Pathol. Physiol. Leipzig. 1898.

in jedem Fieberfall mit dem Harn den Körper verlassen, so können sie doch im Blute kreisen und dem Körper das Ammoniak entziehen; schon Minkowski[1]) hat an diese Möglichkeit gedacht. Bemerkenswert ist auch in dieser Beziehung, dass Kraus[2]) betont, es stehe nur eine Quelle der Säuerung im Fieber fest, nämlich der Lecithinzerfall. Wir wissen, dass das Lecithin in allen Zellen vorkommt, dass es Fettsäuren enthält, und so verstehen wir, dass das Fieber, wie es den Eiweissbestand der Zellen toxisch beeinflussen, wie es zur Schädigung des Kohlenhydratumsatzes in der Zelle führen kann, so auch die Fett haltenden Bestandteile des Protoplasmas zu abnormem Zerfall zu bringen vermag. Darin gleicht es der Narkose, und so wird unserem Verständnis die Giftwirkung des nebenbei Fieber erzeugenden infektiösen Agens auf das gesamte Protoplasma nähergerückt. Die Betrachtung der febrilen Acetonkörperausscheidung in ihrer gewissen Unabhängigkeit von der Temperatur, von der Inanition, in ihrem Zusammenhang mit den bei Infektionskrankheiten gebildeten toxischen Substanzen hat uns gelehrt, dass die Giftwirkung bei der Bildung pathologischer Stoffwechselprodukte des Fiebers im Vordergrund steht.

c. Zweifelhafte Formen.

I. Acetonkörperausscheidung nach Alkoholgenuss.

Von der Entdeckung Gerhardts[3]), der seine Reaktion auf Acetessigsäure bei Alkoholikern wiederholt positiv fand, bis zu der Angabe O. Neubauers, der auf der letzten Naturforscherversammlung in Karlsbad erwähnte, dass er günstigen Einfluss des Alkohols auf die Acetonkörperausscheidung in einem Fall von Diabetes sah, ist ein weiter Weg. Er führt uns durch viel unbebautes Feld, denn wir können ebenso, wie wir unsere noch widersprechenden Anschauungen über die Wirkung des Alkohols auf den Organismus zugeben müssen, auch von der Frage über den Einfluss des Alkohols auf die Acetonkörperausscheidung behaupten, dass sie bislang ungelöst ist.

Das hat in diesem Fall aber auch seine besonderen Schwierigkeiten, denn der Nachweis des Acetons im Harn kann zu Verwechslungen mit in den Harn übergegangenem Alkohol Veranlassung geben. Wir haben im Abschnitt „Reaktionen“ hervorgehoben,

[1]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 19. 1885.
[2]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 26. 1890.
[3]) Wien. med. Presse 1865, Nr. 28.

dass es uns unmöglich erschien, uns einen Weg zu bahnen durch den Wirrwarr der Anschauungen darüber, ob diese oder jene Reaktion allein vom Aceton oder auch vom Alkohol gegeben würde. Mit diesem nicht eben ermutigenden Ergebnis müssen wir also an die wenigen Angaben über unser Thema kritisch herantreten und dann bleibt nicht viel. Wenn wir trotzdem in eine Besprechung der Möglichkeiten eintreten, welche für das Zustandekommen einer Acetonurie bei Alkoholeinverleibung in Betracht zu ziehen sind, so eröffnen sich dem Leser je nach seinem Standpunkt gegenüber der Wirkung des Alkohols auf den Organismus verschiedene Perspektiven. Sehen wir in dem Alkohol das berauschende Narkotikum, so lässt er sich betreffs der Acetonkörperausscheidung am meisten mit dem Chloroform, nach dessen Einatmung die Acetonurie, wie wir oben gezeigt haben, ein fast regelmässiges Vorkommnis ist, auf eine Stufe stellen. Wenn wir als Ursache der Acetonurie die Giftwirkung zulassen, wenn wir oben dargetan haben, dass das Auftreten derselben auf Gifte wie z. B. das Morphium zurückzuführen ist, so steht nichts im Wege, immer vorausgesetzt, dass wirklich die Acetonurie nach Alkoholgenuss sicher feststeht, in der Acetonkörperausscheidung bei Alkoholikern den giftigen Fettzerfall ausgedrückt zu sehen. Das würde aber natürlich nur für die akute Alkoholvergiftung zulässig sein; während wir von der chronischen wissen, dass es bei ihr zu einem Mehrauftreten von Fett im Organismus kommt. Diese Verhältnisse decken sich mit denen des Stickstoffs; bei Einführung grosser Dosen Alkohols tritt toxische Eiweisseinschmelzung in den Vordergrund, bei chronischem Genuss kleiner Mengen könnte der Alkohol ein Eiweisssparer sein. Natürlich ist gross und klein rein individuell gedacht, wie bei der Chloroformnarkose wird der persönliche Faktor in diesen Beziehungen eine bedeutende Rolle spielen müssen. Dieselben Verhältnisse wie bei Eiweiss und Fett finden wir im Kohlenhydratstoffwechsel, der Alkoholrausch führt relativ oft zu Zuckerausscheidung, ich will nur erwähnen, dass in sieben von mir in Hinsicht auf Acetonkörperausscheidung untersuchten Harnen sinnlos Betrunkener, welche die Herrschaft über ihre Extremitäten völlig verloren hatten, sich dreimal Traubenzucker fand. Der chronische Alkoholismus aber führt erst zu Zuckerausscheidung, wenn der Organismus mit Kohlenhydraten überschwemmt ist, die alimentäre Glykosurie bei chronischen Alkoholisten ist auch nach meinen Erfahrungen lange nicht so häufig wie die Giftglykosurie im Rausch. Es ist aber ferner zu bedenken, wenn wir nach einer Erklärung für das Auftreten von Acetonkörpern im

Urin von Alkoholikern suchen, dass der Alkohol wenigstens in grösseren Dosen schwerere Dyspepsieen machen kann; von kleinen Mengen möchte ich dagegen die von Laien so viel angeführte Anregung der Sekretion nicht in Abrede stellen. Weiter ist zu erwägen, dass nicht allein der akute Genuss grosser Mengen von Alkohol mit seinen oft lang dauernden Bewusstseinsstörungen, sondern auch der chronische Alkoholismus Inanitionszustände setzen, dass die Nahrungsaufnahme zum mindesten oft eine ungenügende genannt werden kann.

Gehen wir nach diesen theoretischen Vorbemerkungen an die Befunde der einzelnen Autoren, welche den Einfluss des Alkohols auf die Acetonkörperausscheidung studiert haben, so wird uns eine nicht zu leugnende Mangelhaftigkeit dieser noch mehr in die Augen fallen, wir werden, ohne uns eine sichere Anschauung über diesen Gegenstand gebildet zu haben, dies Kapitel abschliessen und über ein „Es wäre möglich" nicht hinauskommen. Gehen wir von der gleich eingangs erwähnten Beobachtung Gerhardts[1]) aus, dass er bei Alkoholikern seine Reaktion auf Acetessigsäure wiederholt positiv fand, so kann bezüglich der Reaktion kein Einwand von Bedeutung gemacht werden, zur Verwechslung mit Acetessigsäure führende und mit der Alkoholaufnahme im Zusammenhang stehende Substanzen kommen kaum in Betracht. Gerhardt spricht nur von notorischen Säufern, bei denen die Eisenchloridreaktion positiv war, ohne nähere Angaben über die Ernährung, über das Stadium des Alkoholismus zu machen. Wir würden also zur Erklärung dieses Befundes alle besprochenen Möglichkeiten heranziehen können, ohne dadurch dem Wesen der Sache näher zu kommen. Seifert[2]) fand die Eisenchloridreaktion bei einem Diabetiker, der sie bis dahin nicht gezeigt hatte, nach dem Genuss von Most und Wein, nach Entziehung dieser Alkoholika aber nicht. Die Verhältnisse im Diabetes sind zu kompliziert, als dass diese Beobachtung uns einen Einblick in das Wesen der alkoholischen Acetonkörperausscheidung gestatten könnte. Le Nobel[3]) hat anscheinend bei normaler Ernährung viermal seinen eigenen Harn auf Aceton geprüft, während er in acht Tagen keine alkoholischen Getränke zu sich nahm, und hat, selbst wenn er die ganze Tagesmenge destillierte, weder die Legalsche Reaktion, noch die mit Jod und Ammoniak, noch die mit Quecksilberoxyd positiv werden sehen, wohl aber die mit Jodjodkalium und Kalilauge. Als er dagegen jeden Tag 2—3 Gläs-

[1]) Wiener med. Presse. 1865, Nr. 28.
[2]) Zentrlbl. f. d. med. Wiss. 1883.
[3]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 18. 1884.

chen Kognak trank, bekam er mit seinem Harn deutliche Acetonreaktionen, welche nach Aufhören des Alkoholgebrauchs immer schwächer wurden und endlich ausblieben. Zwei andere Personen dagegen, welche täglich in nicht zu grosser Menge und meistens in verdünnter Form Alkohol tranken, schieden kein Aceton aus. Von akuter starker Alkoholvergiftung kann in diesen Versuchen natürlich nicht die Rede sein, soweit sich die Angaben über die Mengen verwerten lassen. Ein Unterschied aber tritt aus ihnen hervor: die an Alkohol in kleinen Dosen gewöhnten Menschen schieden kein Aceton aus und es ist anzunehmen, dass le Nobel, an die drei Gläser Kognak nicht gewöhnt, den Wirkungen des Alkohols mehr ausgesetzt war. Gegen die Reaktionen, die alle drei positiv waren, lassen sich schwerwiegende Bedenken nicht erheben. Es scheint also nach le Nobels Versuchen, dass Alkohol bei nicht daran gewöhnten Menschen auch schon in kleinen Dosen Acetonkörperausscheidung bewirken kann, und nach Gerhardts Angabe, dass chronischer starker Alkoholgenuss direkt oder indirekt die Ursache der Acetessigsäureausscheidung im Harn sein kann. Unsere Bedenken aber gegenüber der Annahme einer direkten Alkoholwirkung auf die Bildung der Acetonkörper sind mit diesen Befunden nicht zurückgewiesen, unsere Fragen über das Wie dieser Alkoholwirkung bleiben unbeantwortet. Le Nobel selbst gibt an, dass es schwer fällt zu sagen, ob die in alkoholischen Getränken enthaltenen ätherischen Oele eine Spaltung im Körper erfahren, wobei Aceton entsteht, oder ob der Alkoholgenuss die Verdauung beinträchtigt und so zur Acetonausscheidung führt.

Bei zwei an mässigen Schnapsgenuss gewöhnten Männern hat Hirschfeld[1]) versucht, den Einfluss von 200 g Nordhäuser Branntwein mit etwa 60 g Alkohol festzustellen. Die Acetonausscheidung wies jedoch keine auffallende Aenderung auf; Hirschfeld arbeitete mit der Messinger-Huppertschen Methode, die Ernährung war eine reichliche, ziemlich gleichmässige; Kohlenhydrate, welche die Acetonkörperbildung beeinflussen könnten, fehlten in der Nahrung. Wir hätten also hier, wie es scheint, einen Beweis dafür, dass Alkohol nicht zur Vermehrung der jodoformbildenden Substanzen im Urin führt, dass also auch keine Acetonvermehrung nach Alkoholgenuss auftritt. Dagegen ist aber zu bemerken, dass Bestimmungen des Acetons in der Atemluft nicht vorliegen, und dass für die an Schnapsgenuss gewöhnten Versuchspersonen die verwandte Menge

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 28. 1895.

Alkohols zu gering war. Auffallend ist doch auch, dass durch die Messinger-Huppertsche Methode nicht einmal der Uebergang von Alkohol in den Urin festgestellt wurde. Ich[1]) habe mit dieser Methode ebenso wie v. Engel[2]) nach Alkoholgenuss eine Vermehrung der jodoformbildenden Substanzen feststellen können und zwar bei mässigen Mengen. v. Engel bezieht eine geringe Steigerung des Acetons im Harn von 0,0276 g nach der Messinger-Huppertschen Methode bestimmt auf den in ziemlich reichlicher Menge genossenen Alkohol. Er zitiert dabei die Beobachtung von v. Jaksch[3]), dass durch den Genuss selbst reichlicher Mengen Alkohols die Menge der jodoformbildenden Substanzen nur in sehr geringem Masse gesteigert wird. v. Jaksch hat erwähnt, dass die Darreichung von Alkohol febrile Acetonurie nicht merklich beeinflusst. Wein in mässigen Mengen genossen, vermehrt, wie Müller[4]) angibt, die jodoformbildenden Substanzen in der Atemluft nicht. Da ich meinen[1]) schon zitierten Versuch, bei dem sich ebenfalls eine geringe Vermehrung der jodoformbildenden Substanzen im Harn nach kleineren Mengen Alkohols bei einem fast abstinenten Menschen gefunden hatte, nicht für geeignet halten konnte, den Widerstreit der Meinungen über die Vermehrung der Acetonkörper nach Alkoholeinverleibung zu schlichten, habe ich an sieben Studenten weitere Untersuchungen vorgenommen. Es sind dieselben, von denen drei Glykosurie aufwiesen, sie hatten allerdings, mehr oder minder Gewohnheitstrinker, am Tage der Untersuchung grosse Mengen von Schnaps und Bier zu sich genommen, waren sinnlos betrunken und konnten nicht mehr stehen. Auf der Höhe des Rausches morgens 3 Uhr sammelte ich den Urin und untersuchte ihn nach der von Studer[5]) angegebenen Modifikation der Legalschen Probe. Das Destillat enthielt wohl jodoformbildende Substanz aber nie war die Acetonreaktion positiv. Und doch handelte es sich in diesen Fällen um akute Vergiftungen schwerster Art mit Alkohol. Ich bin geneigt, soweit meine wenigen Untersuchungen mich dazu berechtigen, eine Vermehrung der Acetonkörper im Urin, sofern sie mit einwandsfreien Methoden überhaupt nachgewiesen wird, nicht einer direkten Wirkung des Alkohols auf Eiweiss- oder Fettzerfall zuzuschreiben, sondern zu glauben, dass eine begleitende Inanition, die, wie ich nachholen muss,

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 38. 1899.
[2]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 20. 1892.
[3]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 5. 1882.
[4]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 40. 1898.
[5]) Schweiz. Wochenschr. f. Pharm. Bd. 36. 1898.

in meinen Fällen ausgeschlossen war, die Ursache für Acetonurie und Diaceturie abgab. Wie wir bei der Narkose mit Aether und Chloroform sahen, kann die ausreichende Ernährung der Narkoseacetonurie vorbeugen, besonders bei Erwachsenen; es ist möglich, dass eine an und für sich geringe Inanition der Wirkung des Alkohols Vorschub leistet, ja sie erst zur Geltung bringt, und dass so die positiven Befunde der Untersucher erklärt werden. Mit Berücksichtigung des Acetons der Atemluft wären in dieser Richtung angestellte Versuche über den Zusammenhang zwischen Alkoholeinverleibung und Acetonkörperausscheidung gewiss erwünscht.

II. Acetonkörperausscheidung nach Alkalien.

Wir kommen mit der Besprechung dieses Zusammenhanges auf ein praktisch wichtiges Gebiet; die Alkalitherapie des diabetischen Comas fordert dazu auf, den Einfluss der Alkalien auf die Entstehung und Ausscheidung der Acetonkörper besser zu studieren, als es bislang geschehen ist. Die neueste Arbeit, welche sich mit unserm Gegenstande befasst, ist die Meyers[1]) aus der Strassburger Klinik, sie beweist nach meiner Ansicht nur, dass das Alkali die Acetonausscheidung vermehren und vermindern kann, nicht aber, dass die Einverleibung des Alkali immer eine Vermehrung des Acetons im Urin hervorbringt. Wenn ich hier nicht von einer Vermehrung der Acetonkörper insgesamt spreche, so will ich damit gleich andeuten, dass es sich in den Versuchen der betreffenden Autoren selten um den Nachweis der Vermehrung aller Acetonkörper im Harn gedreht hat, sondern dass der Einfluss des Alkali sich nur auf eine Vermehrung des Acetons im Harn erstreckte. Die Acetessigsäure im Gegenteil soll abnehmen, sie soll die Kosten der Acetonvermehrung tragen. Und wenn man auf diesen Gedanken gekommen ist, so liegt das an einer Arbeit Albertonis[2]), der nachgewiesen hat, dass die Umsetzung der Acetessigsäure in Aceton im hohen Masse abhängig ist von der chemischen Reaktion des Nierenparenchyms und des Harns; ist der Harn alkalisch, neutral oder nur schwach sauer, so geht die Acetessigsäure unverändert in den Harn über, ist der Harn sauer, so wird Acetessigsäure zersetzt, und man findet im Urin Aceton vor. Ab-

[1]) Diss. Strassburg 1895.

[2]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 18. 1884.

gesehen nun davon, dass die Ergebnisse mehrerer Autoren wie Myas[1]), Weintrauds[2]), Meyers[3]) mit dieser Erklärung nicht stimmen, scheinen mir doch auch schwerwiegende Bedenken gegen einen derartigen Einfluss des Nierenparenchyms auf die Ausscheidung der Acetonkörper geltend gemacht werden zu können. Ich will von allgemein physiologischen Gründen absehen und mich nur auf den uns hier interessierenden Punkt beschränken. Wie soll eine Vermehrung nur des Acetons im Urin nach Alkalizufuhr mit den Anschauungen Albertonis in Einklang gebracht werden? Wie ist eine Acetonverminderung nach Alkalizufuhr zu erklären, wenn keine Acetessigsäure im Harn daneben vorhanden ist? Soll die meiner Ansicht nach feststehende individuelle Verschiedenheit in der Acetonausscheidung nach Einnahme von Alkalien in einer Verschiedenheit des Nierenparenchyms begründet sein? Wie stimmt die von mir festgestellte Vermehrung des Acetons in der Atemluft nach Einführung von 60 g Na. bicarb. zu der Erklärung Albertonis? Schon v. Jaksch[4]) hat sie durch Versuche widerlegt, es gelang ihm bei Diabetikern nie, durch grosse Dosen von Alkalien eine einfache Acetonurie in eine Diaceturie zu verwandeln. Ich glaube, dass die Anführung der Arbeit Albertonis, wie sie fast alle Autoren, welche sich mit diesem Gegenstande beschäftigten, für notwendig erachtet zu haben scheinen, uns nicht wesentlich fördern wird.

Wir müssen den Einfluss des Alkali sozusagen jenseits der Nieren und der Lungen suchen, wir müssen uns bestreben, nicht nur von einem Einfluss der Alkalien auf die Ausscheidung der Acetonkörper zu reden, sondern einen Zusammenhang zwischen ihrer Entstehung und den Alkalien zu finden. Weintraud[2]), der wie ich eine Vermehrung des Acetons bei alkalischer Reaktion des Harns fand, sagt, dass eine befriedigende Erklärung des Einflusses des Alkali auf die Acetonurie noch aussteht; er geht aber schon den soeben von mir angedeuteten Weg, wenn er sagt: „Je vollständiger die Acetessigsäure schon innerhalb des Organismus sich zersetzt, um so mehr von dem gebildeten flüchtigen Aceton wird resorbiert und mit der Atemluft ausgeschieden werden, um so weniger im Urin erscheinen.“ Man versteht aber schwer, warum Weintraud einen Grund für die

---

[1]) Ref. Zentrlbl. f. klin. Med. Bd. 8. 1887.
[2]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 34. 1894.
[3]) In.-Diss. Strassburg 1895.
[4]) Ueber Acetonurie und Diaceturie. Berlin 1885.

Verminderung des Acetons im Urin suchen will, da er doch selbst sagt: „Man könnte daran denken, dass der vermehrte Acetongehalt des Urins in der Alkaliperiode durch eine Verminderung der Ausscheidung des Acetons auf anderen Wegen, durch die Atemluft z. B. zustande gekommen sei.“ Er hat nun auch, wenngleich mit einer etwas primitiven Methode, in der Tat keine Abnahme des Acetons in der Atemluft finden können; auch war die Eisenchloridreaktion im Harn bei Zufuhr von Alkalien nicht stärker. Ehe ich an einen Erklärungsversuch der Alkaliwirkung herangehe, will ich zunächst das Resultat der anderen Untersucher und meines wiedergeben, um dann zu fragen, ob es möglich ist, nach unsern heutigen Anschauungen sich ein richtiges Bild vom Zusammenhang zwischen Alkali und Acetonvermehrung zu machen. Eine Verminderung der unter dem Einfluss vermehrter Säurebildung entstandenen Mehrausscheidung von Kalk mit dem Harn durch Alkalizufuhr fanden Gerhardt und Schlesinger[1]), den ausschwemmenden Einfluss der Alkalien konnten Magnus Levy[2]) und Mohr und Loeb[3]) durch Feststellung grösserer Mengen von β-Oxybuttersäure nach ihrer Zufuhr im Coma erweisen. Auch ausserhalb des Comas erzielten letztere bei einem schweren Diabetes durch 75 g Na. bicarb. täglich eine Acetonausscheinung von 22 g.

Die schon zitierten Resultate Weintrauds sind noch dahin zu ergänzen, dass bei zwei anderen Diabetikern der Einfluss des Alkali nicht hervortrat, dass die Acetonvermehrung eine vorübergehende war und dass ihre Intensität nicht in allen Versuchen bei demselben Kranken sich glich. Diese Variabilität der Acetonkörperbeeinflussung, wie sie neuerdings erst wieder Mohr und Loeb[3]) feststellten, ist wohl jedem Untersucher nun allmählich geläufig geworden, ich verzichte hier darauf, nachdem ich besonders im Kapitel „Inanition“ auf dieselbe hingewiesen habe, noch einmal zu betonen, dass der persönliche Faktor, das individuelle Oxydationsvermögen in allen diesen Verhältnissen hervortreten muss. Mit diesem Gedanken werden wir an die Ergebnisse der anderen Untersuchungen herantreten, die vor denen Weintrauds meiner Ansicht nach den Vorzug haben, dass sie an gesunden Individuen gewonnen sind, an Menschen, die nur Aceton, nicht auch die anderen Acetonkörper ausschieden. Erst

---

[1]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 42. 1899.
[2]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 42. 1899.
[3]) Zentralbl. f. Stoffw. u. Verdauungskrkh. 1902.

wenn wir an den einfacheren Verhältnissen den Zusammenhang zwischen Alkalien und Acetonurie kennen gelernt haben, werden wir versuchen können, die komplizierteren Verhältnisse beim Diabetes zu durchleuchten.

Rosenfeld[1]) räumt den Alkalien keinen Einfluss auf die Acetonausscheidung ein, er sah das Aceton bei einem gesunden Individuum, das nur mit Fleisch ernährt wurde, nicht verschwinden, wenn er die zur Neutralisation der aus dem Fleisch gebildeten Säuren nötige Menge kohlensauren Natrons gab. Auch bei einer Diabetica schwand nach Eingabe von kohlensaurem Natrium das Aceton nicht. Die Beobachtungen Rosenfelds sind wohl nicht zahlreich genug, wennschon aus ihnen hervorgeht, dass eine Verminderung des Acetons im Harn nach Zufuhr von Alkali nicht statthat.

Mya[2]) machte den Harn durch Verabreichung von kohlensaurem Natron alkalisch, er sah dabei die Intensität der Acetonreaktion Legals mehr und mehr abnehmen und schliesslich verschwinden, die Gerhardtsche Reaktion blieb fortwährend. Man vermisst quantitative Bestimmungen des Acetons im Urin nnd in der Atemluft, die Legalsche Reaktion ist gerade, wie ich betonte, im Harn, der viel kohlensaure Salze enthält, sehr unzuverlässig und die Urinmenge, wenn sie bei Alkalizufuhr steigt, kann ausserdem zum Verschwinden der Reaktion beitragen.

v. Engel[3]) hat einer Patientin mit schwerem Diabetes einmal 10, ein andermal 20 g Natrium carbonicum purissimum bei gleicher Diät verabreicht, der Harn war bei 10 g schwach, bei 20 g stark alkalisch, die Mengen des Acetons waren die gleichen wie an den andern Tagen. v. Engel hat die Menge der β-Oxybuttersäure nicht mitbestimmt und kommt wohl daher zu einem negativen Resultat. Aus dem gleichen Grunde fand er auch keine Zunahme der Acetonkörper bei reiner Fleischdiät in diesem Falle.

Hirschfelds[4]) Versuche an Menschen, die nur mit Eiweiss und Fett ernährt wurden, angestellt scheinen mir für unsere Frage nach dem Zusammenhang zwischen Alkalien und Acetonausscheidung kaum herangezogen werden zu können. Die erste Patientin zeigt infolge des Fehlens der Kohlenhydrate ganz regelmässig ansteigende Acetonwerte im Urin von 0,059 am ersten Tage bis 0,532 g am achten,

[1]) Bresl. ärztl. Zeitschr. 1885 u. Deutsch. med. Woch. 1885.
[2]) Riv. clin. di Bologna. 1885.
[3]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 20. 1892.
[4]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 28. 1895.

Hirschfeld hat täglich 15 g Na. bicarb. daneben verabreicht und erwartet nun, dass bei diesen steigenden Acetonmengen das Alkali einen grösseren Ausschlag hervorbringt. Das ist aber nicht zu erwarten und wäre er eingetreten, wer hätte sagen wollen, ob Alkaliwirkung oder die der Fleischfetternährung vorlag. Im zweiten Versuch wird der Patient ebenfalls mit Fleisch und Fett ernährt und bekommt am siebten Tage 20 g Na. bicarb., auch bei ihm ist kein Einfluss des Alkali zu erkennen.

Bei intrarektaler Einverleibung von 6—8 g kohlensauren Natrons stieg die Ammoniakmenge des Harns hei einem Diabetiker nach Rosenfeld [1]) an, nur der erste Tag zeigte verminderte Ammoniak- und somit Säuremenge. Aceton und Acetessigsäure wurden unvermindert ausgeschieden, es bestand absolute Eiweissdiät. Rosenfeld hat zwar diese Ergebnisse zur Beantwortung anderer Fragen verwertet, ich glaube jedoch, sie sprechen auch für eine Vermehrung der Acetonkörper unter dem Einfluss des Alkali.

Jorns.

Dat.	Menge	mg Aceton Atemluft	Urin	Bemerkungen.
1. VIII.	1100	1. 12 Std. 0 2. 12 „ 15,0 15	15,9	Diarrhoe
2. „	1600	1. 12 Std. 23,0 2. 12 „ 0 23,0	11,9	
3. „	1430	1. 12 Std. 0 2. 12 „ 10,3 10,3	13,0	
4. „	1690	1. 12 Std. 0 2. 12 „ 0 0	28,2	60 g Na. bicarb. Harn alkalisch
5. „	1650	1. 12 Std. 14,5 2. 12 „ 7,7 22,2	—	
6. „	1360	1. 12 Std. 0 2. 12 „ 0 0	9,0	

[1]) Deutsch. med. Woch. 1885.

Versuche.

Ich bringe nun meine eigenen Versuche, die an sich natürlich die Frage nicht entscheiden können, die aber mit denen Weintrauds zusammengehalten vielleicht zur Sicherung der Tatsache, dass Alkaliverabreichung Acetonvermehrung macht, beitragen können, zumal neben dem Aceton des Urins auch das der Atemluft bestimmt ist, und weil sie an normalen Menschen vorgenommen sind.

Die Versuchsperson in dieser Tabelle (S. 182) zeigt an drei Vortagen Acetonwerte von 11,9 bis 15,9 mg im Urin, das Aceton in der Atemluft beträgt an einem Tage nach Diarrhoe 23 mg, sonst 10,3 und 15 mg. Am Tage der Darreichnng von 60 g Na. bicarb. beträgt der Acetonwert des Harns 28,2, das ist der grösste im ganzen Versuch, das Aceton der Atemluft erreicht am nächsten Tage den Wert von 22,2 mg, während am Tage vorher kein Aceton in der Atemluft vorhanden war und auch am Tage darauf fehlte. Der Harn wurde alkalisch. Die Versuchsperson hatte am Tage der hohen Alkalidosis wenig Appetit und konnte nur mit einiger Mühe die genügende Menge Nahrung zu sich nehmen.

Ich bin daher geneigt, wenn ich auch zugebe, dass durch Wiederholung der Versuche eine grössere Sicherstellung der Annahme wünschenswert ist, einen vermehrenden Einfluss des Alkali auf die Bildung der Acetonkörper anzunehmen. Man könnte gegen meinen Versuch geltend machen, dass es sich nur um eine Verschiebung des Acetons von der Atemluft auf den Urin handele, doch glaube ich, dass die grossen Zahlen für die Acetonmengen im Harn und andern Tags in der Atemluft dazu keine Berechtigung geben. Auch die etwas erhöhte Wassermenge des Urins steht in keinem Verhältnis zur Acetonvermehrung, so dass auch die Diurese nicht Grund für die Mehrausscheidung des Acetons im Urin allein sein kann.

Beweisender aber scheint mir der in folgender Tabelle (S. 184) mitgeteilte 2. Versuch mit Na. bicarb. Hier ist die Vermehrung des Acetons im Urin eine etwa der Wasservermehrung entsprechende, die in der Atemluft aber bedeutend, auch am nächsten Tage noch anhaltend. Auch ich konnte geringe dyspeptische Beschwerden an mir bemerken.

Deutung.

Wie deuten wir nun diese Acetonvermehrung im Organismus nach Einnahme von Alkalien, wo entsteht sie? Man hat gemeint, dass unter dem Einfluss derselben die oxydativen Vorgänge im Körper eine Steigerung erfahren. Ganz abgesehen davon, dass wir Beweise für diese Annahme nicht haben, — Geelmuyden[1]) sah keinen Ein-

[1]) Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 11. 1901.

Waldvogel.

Dat.	Menge	mg Aceton in Atemluft	mg Aceton in Urin	Bemerkungen
6. VIII.	1180	1. 12 Std. 7,7 2. „ „ Spur. 7,7	8,5 16,2	Gewöhnliche Diät
7. „	1080	1. 12 Std. 0 2. „ „ 0 0	10,7 10,7	„
8. „	1560	1. 12 Std. 15,4 2. „ „ 28,9 44,3	12,5 56,8	30 g Na. bicarb.
9. „	1080	1. 12 Std. 0 2. „ „ 18,5 18,5	10,9 29,4	

fluss von Na. bicarb. auf die Umsetzung der Acetessigsäure, — kann sie auch in diesem Falle nicht als Erklärung dienen. Bei einem Menschen, welcher neben Aceton grössere Mengen von Acetessigsäure bildet, wäre es denkbar, dass bedeutendere Quantitäten von Acetessigsäure, an Alkali gebunden, die Nieren passieren und dass aus diesen mehr Aceton im Urin abgespalten oder dass dadurch eine Vermehrung der jodoformbildenden Substanzen bewirkt und so eine Erhöhung der Oxydation vorgetäuscht würde. Wird jedoch nur Aceton ausgeschieden, wie es in meinen Versuchen war, dann müsste eine etwaige Steigerung der Oxydation doch dahin wirken, dass die bislang bis zur Acetonstufe oxydierten Fettzerfallsprodukte jetzt bis zu CO_2 und H_2O gelangten, dass die Acetonmenge also abnähme.

Auch an eine Bevorzugung der Nieren als Ausscheidungsstätte des Acetons gegenüber den Lungen glaube ich nach diesen Versuchen nicht mehr. Sie wäre an und für sich wohl denkbar, haben wir sie doch bei der Inanition und beim Diabetes kennen gelernt.

Wenn nun die Vermehrung der Fettsäuren im Darm zu einer Acetonvermehrung bei ausreichender Ernährung führen kann, wie

das Hagenberg und ich[1]) gezeigt haben, wenn es mehr als wahrscheinlich ist, dass die Acetonkörper den Fettsäuren entspringen, so müssen bei der Beurteilung des vermehrenden Einflusses von Alkalien auf die Acetonkörperentstehung diese Tatsachen gewürdigt werden. Es wäre also daran zu denken, dass die bei der Fettspaltung im Verdauungstraktus entstehenden Fettsäuren bei Gegenwart von grösseren Mengen Alkali, soweit dieselben der Neutralisation im Magen entgangen sind, nach ihrer Verseifung besser resorbiert werden oder dass, wenn keine Fette im Darmkanal vorhanden sind, das zerfallende Körperfett mit Hilfe des Alkalis besser in Lösung gebracht und zu Aceton oxydiert wird. Auch im ersten Fall könnte entsprechend dem Plus an resorbiertem Fett der Fettzerfall in den Geweben zwecks Herstellung des Gleichgewichts ein grösserer sein und so das Aceton dem Fettzerfall des Organismus sein Dasein verdanken. Für die Vermehrung der Säuren unter den Acetonkörpern nach Alkaligaben kommt natürlich die ausschwemmende Wirkung mit in Betracht. Die individuellen Schwankungen seien es die der Resorption, seien es die der oxydativen Leistung, werden dahin wirken, dass die Acetonvermehrung in einem Falle deutlicher ist als im andern. Bis zum Auftreten von Acetessigsäure im Harn wird man beim vollernährten normalen Menschen den Fettzerfall durch Alkalien nicht treiben können, ich glaube aber, dass eine Acetonvermehrung nach Alkalizufuhr bei keinem Menschen in mehreren Versuchen ausbleiben wird und dass dieser Einfluss des Alkalis unserm Verständnis viel näher gerückt ist, wenn wir die Quelle des Acetons im Fett suchen.

III. Die Acetonkörper bei Schwangerschaft, Geburt und im Wochenbett.

In dieses früher dunkle, jeder sachlichen Erklärung bare Kapitel ist von seiten der Gynäkologen in neuester Zeit Licht gebracht worden, sodass, wie ich gleich im voraus bemerken will, die Berechtigung das Kapitel nur mit der Ueberschrift „Die Acetonkörperausscheidung bei macerierten Föten" zu versehen nicht mehr zu Recht bestand. Da mir eigene Erfahrungen auf diesem Gebiet völlig fehlen, bin ich auf eine Kritik der neueren Arbeiten angewiesen; dieselbe führte zu der Anschauung, dass wir in diesem Kapitel vielmehr von der Acetonkörperausscheidung in der Schwangerschaft, Geburt und im Wochenbett zu handeln haben. Es hat nicht nur historisches Interesse,

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 42. 1901.

dieser Wandlung in den Anschauungen nachzugehen, sondern wir werden beim Verfolgen der Entwicklung dieses Gegenstandes die noch auszufüllenden Lücken erkennen und Gesichtspunkte für neue Untersuchungen gewinnen können.

Grösse und Ausdehnung.

Was die Intensität der Acetonkörperausscheidung in der Schwangerschaft, Geburt und im Wochenbett anlangt, d. h. in welcher Oxydationsstufe der Fettzerfall im Urin zum Ausdruck gekommen ist, so hat es sich in allen Arbeiten nur um die Feststellung einer vermehrten Acetonausscheidung gedreht, β-Oxybuttersäure und Acetessigsäure wurden nicht gesucht.

Vicarelli[1]) prüfte den durch Katheter entleerten Harn von 137 Schwangeren mit den Proben von Legal, Lieben und Reynolds, er stellte in 9 Fällen Acetonurie fest und zwar ausschliesslich bei jenen Frauen, die zu verschiedenen Zeiten der Gravidität macerierte Kinder gebaren; am 4. Tage des Wochenbetts war von der Acetonurie nichts mehr nachweisbar. In 2 dieser Fälle gab auch die Ammiosflüssigkeit positive Acetonreaktionen. Nur in einem von 3 daraufhin untersuchten Fällen fand sich Aceton auch in der Exspirationsluft. Vicarelli glaubte, dass die zum grössten Teil aus Eiweisssubstanz bestehenden Gewebe des Fötus die Quelle des Acetons seien und dass ein den Schwangeren eigentümliches verminderten Oxydationsvermögen zur unvollständigen Zersetzung der Zerfallsprodukte des Eiweisses führe. Knapp[2]) hat Vicarellis Ergebnisse bestätigt, indem er zum Nachweis des Acetons die Legalsche Reaktion verwandte. Während 200 Schwangere und 50 Gebärende, deren Kinder am Leben waren, keine positive Legalsche Reaktion gaben, war bei 10 Frauen, deren Kinder maceriert zur Welt kamen, Aceton mit dieser Probe stets nachweisbar und zwar bei 3 daraufhin untersuchten Fällen auch in den 2—3 ersten Tagen nach der Geburt. Knapp folgerte, dass die Acetonurie bei Schwangeren und Gebärenden ein Zeichen des intrauterinen Fruchttodes ist. Gegen diese Anschauung haben zuerst Couvelaire[3]), Mercier und Menu[4]) Einspruch erhoben, letztere verwandten zur Anstellung der Reaktion das Destillat des Harns und fanden, dass Acetonurie kein Zeichen des intrauterinen Fruchttodes ist, dass sie sich merklich steigert bei Komplikationen der Schwangerschaft, wie Lues, Hämatocele, Extrauteringravidität, Albuminurie, am stärksten aber bei der puerperalen

[1]) Prag. med. Woch. 1893.
[2]) Zentralbl. f. Gynäk. Bd. 21. 1897.
[3]) Annal. de gynécol. et d'obstét. 1899.
[4]) Société d'obst. de Paris 1899.

Eklampsie auftritt. Acetonurie ist verhältnismässig häufig nach einer gewöhnlichen Geburt, man findet sie in 2 von 3 Fällen, wenn das Wochenbett durch Infektion, Lues, Albuminurie kompliziert ist. Dadurch, dass die Acetonurie auch bei anderen Komplikationen der Schwangerschaft und des Wochenbettes, auch nach normaler Geburt gesunder Früchte auftritt, sinkt die diagnostische Bedeutung der Acetonreaktion für das Absterben des Fötus bedeutend. Couvelaire[1]) untersuchte 40 Frauen Tag für Tag mit der Liebenschen Methode, er fand, dass der Zustand der Schwangerschaft an und für sich kein Grund für Acetonurie ist, dass sie sich, wie es auch Mercier und Menu annahmen, nur bei Komplikationen einstellt. Ebensowenig ist nach Couvelaire die Retention einer toten Frucht im Uterus Anlass zur vermehrten Acetonausscheidung. Couvelaire fand nun, dass bei 6 Frauen unter 14 auch in der normalen Schwangerschaft das Aceton vermehrt war und dass diese Vermehrung in 3 pathologischen Schwangerschaften fehlte. Während die übrigen von ihm erhobenen Befunde der Wichtigkeit des Acetonnachweises für den Fruchttod noch nicht wesentlich Abbruch tun, da bei Ausschluss einer Komplikation die Acetonvermehrung eventuell noch auf den Fruchttod bezogen werden konnte, sind seine Zahlen betreffs der Häufigkeit einer vermehrten Acetonausscheidung bei normalen Schwangerschaften geeignet, einen Zusammenhang zwischen dem Tod des Fötus und der pathologischen Acetonurie illusorisch zu machen. Auch nach Couvelaire führt die Geburt zu einer fast regelmässigen transitorischen Acetonurie, ausnahmsweise erscheint sie schon im Anfang der Geburt, öfter gegen die Mitte oder das Ende derselben, zuweilen erst einige Stunden nachher, sie fehlte bei 4 auffallend rasch verlaufenden Geburten. Diese Acetonurie besteht zuweilen nur während der Geburt, verschwindet meist 24—48 Stunden nach derselben, bleibt zuweilen 4 Tage nachweisbar. Neben einer bei normaler Schwangerschaft eintretenden Acetonvermehrung besteht nach Couvelaire konstanter eine an die Geburt gebundene. Letztere fasst er auf als Aeusserung einer Selbstvergiftung durch die Ueberanstrengung, die sich zu der latenten oder manifesten Autointoxikation der Schwangeren hinzugesellt, er stellt sie in dieser Beziehung auf eine Stufe mit der Albuminurie. Die Verschiedenheit in den Ergebnissen der Forscher auf diesem Gebiet erklärt er durch die verschiedenen Methoden des Acetonnachweises.

Lop[2]) hat im selben Jahr, in dem die Arbeiten Couvelaires,

[1]) l. c.

[2]) Gaz. des hôp. 1899.

von Mercier und Menu erschienen sind, die Bedeutung der Acetonurie für den Nachweis der abgestorbenen Frucht zu retten gesucht, er glaubte, dass dies Symptom des Fruchttodes in der Praxis von Nutzen sein könne, wenn die sonstigen klinischen Zeichen für sich allein nicht hinreichen den Tod des Kindes zu konstatieren; natürlich dürfen die betreffenden Frauen nicht Diabetikerinnen sein.

Aber die bald folgenden zahlreichen Untersuchungen von Ronsse[1]) und Scholten[2]) haben uns über den Gang der Acetonurie in der Schwangerschaft, Geburt und im Wochenbett immer mehr aufgeklärt, so dass der Annahme Vicarellis, Knapps und Lops immer mehr der Boden entzogen ist. Ronsse hat den Harn von 51 Personen alle Tage vor, während und nach der Entbindung untersucht, in manchen Fällen begann er mit der Anstellung der Liebenschen Reaktion zwei Monate vor der Geburt und setzte sie bis einen Monat nach der Geburt fort. Danach besteht natürlich auch bei Schwangeren und Gebärenden die geringe physiologische, an verschiedenen Tagen in der Intensität wechselnde Acetonurie, sie steigert sich zu einer vermehrten oder reichlichen Acetonausscheidung von Zeit zu Zeit in der Schwangerschaft, während 1, 2—3 Tagen ohne jede Ursache oder erkennbares Symptom. Die Geburtsarbeit vermehrt in der grössten Zahl der Fälle die Acetonurie, je stärker die Geburtsarbeit, desto grösser ist sie, Primipare zeigten sie häufiger. Während der ersten drei Tage des Wochenbetts ist das Aceton des Urins gleichfalls vermehrt, niemals länger, das Stillen erscheint ohne Einfluss, über die Aenderungen durch Fieber und Albuminurie entscheidet Ronsse wegen der geringen Anzahl der untersuchten Fälle nicht. In drei Fällen von intrauterinem Fruchttod war die Acetonmenge des Urins normal. Ammiosflüssigkeit enthält Aceton in 65 % in geringer Menge, reichlich in 32 %. Bei reichlicher Acetonurie war auch das Fruchtwasser reich an Aceton. Auf die Ursache der Acetonurie unter allen diesen Verhältnissen geht Ronsse nicht ein. Scholten[2]), der von Acetonvermehrung nur dann spricht, wenn der Jodoformniederschlag, nach der Liebenschen Methode erzielt, weiss aussieht, und zugleich die Legalsche Probe positiv ist, bestätigt, dass im puerperalen Harn Aceton in kleinen Mengen fast regelmässig vorkommt, deutlich vermehrt ist es während der ersten beiden Tage in 31 von 33 Fällen,

[1]) Annal. de gynéc. et d'obstrét. Bd. 27. 1900.
[2]) Hegars Beiträge. 1900.

nach drei Tagen wird die Acetonurie normal. Dauer und Intensität der Acetonurie waren proportional der Länge der Geburt, die beiden Fälle ohne Acetonvermehrung im Harn waren Sturzgeburten. In der Geburt wurde bei fünf Kreissenden stets deutliche Acetonvermehrung gefunden, in diesen Fällen handelte es sich um längere Geburtsdauer. Eine mässig gesteigerte Acetonurie fand Scholten in der Schwangerschaft relativ selten, dreimal unter 39 Schwangeren, in diesen drei Fällen waren lebende Kinder vorhanden. Nach diesen Ergebnissen musste Scholten der Geburtsarbeit einen wichtigen Einfluss auf das Zustandekommen der Acetonurie während der Geburt und des Wochenbetts zuerkennen. Er gibt eine zunächst bestechende Erklärung für den Einfluss des Geburtsaktes auf die Entstehung der Acetonurie. Durch die enorme Muskelarbeit werden die Kohlenhydrate verbraucht, die Zerfallsprodukte des Eiweisses können nun, da Sauerstoff infolge der anderweitig verwandten Kohlenhydrate nicht in genügendem Masse aktiviert werden kann, nicht bis zu ihren Endstufen oxydiert werden, und so erscheint das Aceton als eines dieser Eiweisszerfallsprodukte im Harn. Scholten verfütterte nun während der Geburt 100—300 g Rohrzucker und konnte in 6 von den so behandelten neun Fällen in dem unmittelbar nach der Geburt und später gelassenen Harn kein Aceton finden, die drei andern Kreissenden erbrachen den Zucker. Eine Inanitionswirkung während der Geburt schliesst Scholten dadurch aus, dass das Aceton viel zu schnell im Harn erscheine, während es bei Inanition erst nach 3—4 Tagen auftritt. Gegen diese Ausführungen ist geltend zu machen, dass die Aktivierung von Sauerstoff durch Kohlenhydrate vorläufig eine unbewiesene Theorie ist, dass starke Muskelarbeit anscheinend keine Acetonvermehrung macht, und dass die Inanitionswirkung beim Zustandekommen dieser Acetonurieform keineswegs ausgeschlossen ist, denn eine solche kann sich in viel kürzerer Zeit geltend machen als Scholten annimmt. Damit soll natürlich keineswegs gesagt sein, dass die Acetonurie bei Geburt und Wochenbett nur eine Inanitionserscheinung sein muss. Danken müssen wir es aber Scholten, dass er den vermindernden Einfluss der Kohlenhydrate auch auf diese Form der Acetonurie feststellte.

So war durch die neueren Arbeiten zur Gewissheit geworden, dass Fruchttod und Acetonurie in keiner direkten Beziehung zu einander stehen, dass eine vermehrte Acetonausscheidung beim macerierten Fötus nicht existiert. Die Untersuchungen hatten auf ein ganz anderes Feld geführt, es galt jetzt festzustellen, was der Grund für die Vermehrung des Acetons im Harn an einigen Tagen bei Schwangeren ist, wodurch

dieselbe während des Geburtsakts und drei Tage nach demselben hervorgerufen wird. Einfügen muss ich an dieser Stelle, dass Stammler[1]) quantitativ nach der Messinger-Huppertschen Methode im Harn von Wöchnerinnen, die kurz vorher — leider fehlt eine genauere Zeitangabe — geboren hatten, normale Mengen Acetons bestimmte. Die neueste Arbeit über Acetonurie in der Schwangerschaft, Geburt und im Wochenbett ist die Stolps[2]). Die Probe von Legal im filtrierten Harn, die von Lieben, Gunning und Reynolds, von denen Stolz die erste, wie ich, für nicht zuverlässig erklärt, zeigten ihm bei der Untersuchung von 32 Schwangeren, dass eine vermehrte Acetonurie in 28 % zu bemerken war, sie hielt nicht länger als 1—2 Tage an, ohne nachweisbare Störungen, trat schon vor dem Zeitraum von 36 Wochen auf. Mehrgeschwängerte, also im allgemeinen fettreichere Frauen schienen während der Schwangerschaft mehr zur Acetonurie zu neigen als Erst- und Zweitgeschwängerte. Während der Geburt untersuchte Stolz 71 Frauen, den Harn mittels Katheters entnehmend. Das Resultat war in 38 % ein positives, die Acetonurie ist demnach während der Geburt häufiger und intensiver; je länger die Geburtsarbeit, desto stärker ist die Acetonvermehrung im Harn. Im Gegensatz zur Schwangerschaft ist sie während der Geburt bei Vielgebärenden weniger häufig als bei Erst- und Zweitgebärenden. Im Wochenbett wurden 64 Fälle beobachtet, die Acetonvermehrung war hier noch häufiger, nämlich in 50 % derselben, am häufigsten sich direkt aus der Geburt ins Wochenbett fortsetzend, doch findet sie sich auch ohne Acetonvermehrung während der Geburt. Die Geburtsdauer ist von geringem Einfluss auf die Acetonurie im Wochenbett, auch hier wie bei der Geburt sind Erst- und Zweitgeschwängerte bevorzugt. Das Stillen ist in auffallender Weise nicht für die Acetonurie von Bedeutung, Fieber im Wochenbett vermehrt natürlich die Acetonurie. Gegenüber allen andern Untersuchern stellt sich Stolz auf den Standpunkt, dass das Fett die Quelle des Acetons im Körper ist, er sucht also nach Gründen, welche die Acetonvermehrung des Harns, wie er sie in Uebereinstimmung vor allen mit Ronsse und Scholten in der Schwangerschaft, in der Geburt und im Wochenbett festgestellt hat, d. h. einen vermehrten Fettumsatz herbeiführen können. Er prüft zunächst, ob der Fettreichtum der Nahrung Veranlassung zu vermehrter Acetonbildung werden könne, und kommt zu dem Ergebnis, dass das nicht der Fall ist.

[1]) In.-Diss. Würzburg. 1898.

[2]) Arch. f. Gynaek. Bd. 65. 1902.

Einen anderen Faktor aber, der mit der Ernährung eng zusammenhängt, berücksichtigt Stolz zu wenig, das ist der Mangel an Kohlenhydraten in der Nahrung; die Wöchnerinnen erhalten bei ihm am ersten Tage dreimal Suppe, am zweiten morgens Suppe, mittags Suppe und eine Milchspeise, abends Einbrennsuppe, am dritten Tage die gleiche Nahrung; erst am vierten und fünften Tage nimmt die Menge der Nahrung zu. Das ist eine Inanitionsdiät, die freilich den Bedürfnissen der Wöchnerinnen angepasst erscheint, von denen Runge[1]) sagt, dass die Esslust in den ersten Tagen gewöhnlich etwas herabgesetzt sei, während der Durst vermehrt ist. Für die Erklärung der Acetonurie im Wochenbett, wohl auch während der Geburt kommt die Inanition sicher in Betracht, geniesst doch die Kreissende ausserordentlich wenig, zumal bei dem starken Verbrauch. Mit dieser Erklärung stimmt die Art des Auftretens der Acetonvermehrung im Harn gut zusammen, sie schwindet bei stärkerer Nahrungsaufnahme am vierten Tage des Wochenbetts, Scholten[2]) konnte sie bei der Geburt durch Darreichung von Kohlenhydraten beseitigen, während die den Zucker erbrechenden Kreissenden sie bekamen. Die individuellen Schwankungen der Acetonurie während der Geburt und im Wochenbett würden mit denen, die wir auch bei der Inanition kennen gelernt haben, zusammenfallen. Wenn ich hier auch mehr oder minder Vermutungen ausspreche, so glaube ich, dass es sich doch lohnen würde, auf diese Verhältnisse mehr als bislang zu achten, vor allem die Menge der eingeführten Kohlenhydrate zu bestimmen. Ich will natürlich nicht diese ganze Form der Acetonurie mit Inanitionsacetonurie ohne weiteres identifizieren, ich glaube aber an die Mitwirkung der verminderten Nahrungsaufnahme. Inanition.

Daneben könnten andere Momente für die Vermehrung des Acetons im Urin von Kreissenden und Wöchnerinnen in Betracht kommen, aber ihr Einfluss scheint auf viel schwächeren Füssen zu stehen als der der Inanition. Die Urinmenge der Wöchnerin ist gegenüber der der gesunden Frau vermehrt, gegenüber der der Schwangeren aber vermindert, sie kommt also bei der Beurteilung der Verhältnisse wohl kaum in Betracht. Anders steht es mit der auch von Scholz in Angriff genommenen Frage, ob nicht bei der Gebärenden und im Wochenbett irgendwo im Körper viel Fett zum Andere Gründe.

[1]) Lehrbuch der Geburtshülfe 1891.
[2]) Hegars Beitr. 1900. III.

Zerfall kommt, resorbiert und verändert wird. Schon v. Engel[1]) fand, als er eine Stillende untersuchte, folgendes: Solange der Milchgehalt der Mammae ein grosser war, die Stagnation der Milch sich in einer starken Laktosurie kundgab, war auch der Acetongehalt sehr beträchtlich, während er mit dem Entziehen der Milch rasch zur Norm absank. Auch v. Engel denkt daran, dass zerfallende Substanzen der stagnierenden Milch, er glaubt Eiweisskörper, die Bedingung für das stärkere Auftreten des Acetons im Harn abgaben. Die Tagesmenge des Acetons im Harn war ansehnlich, sie betrug 128 mg. Auch Stolz weist auf das Verhalten der Brustdrüsen hin, das Colostrum ist fettreicher als die Milch, das in beiden enthaltene Fett muss ebenso wie der Milchzucker zur Resorption gelangen, der Laktosurie entspricht die Acetonurie. Das Zusammentreffen der Acetonvermehrung im Harn und der Colostrumproduktion ist ihm auffallend, und Stolz meint daher, dass seine Erklärungsweise den tatsächlichen Verhältnissen mehr entspricht als die bisher üblichen, und dass sie auf der gegenwärtigen Anschauung über die Herkunft des Acetons aus dem Fettstoffwechsel fusst. Das kann man zugeben, aber der Einwand, den Stolz sich nach seinen Untersuchungen machen musste, ist durch seine Darlegungen nicht aus der Welt geschafft. Er hat gefunden, dass das Stillen auf die Acetonausscheidung ohne auffallenden Einfluss zu sein scheint. Eigentlich muss doch nun aber bei Nichtstillenden mehr Milch zur Resorption kommen, als bei Stillenden, dementsprechend bei ersteren die Acetonurie häufiger, wenn auch vielleicht geringer als während der Colostrumproduktion sein. Diesen Widerspruch löst nun Stolz dadurch, dass der grösste Teil der Nichtstillenden eine mangelhafte Funktion der Drüsen aufwies und dass infolgedessen auch wenig Milch resorbiert wurde. Und bei den Frauen, die stillen, kommt es nach Stolz noch zur Resorption von Fett, weil die Kinder in den ersten Tagen nur schwach saugen. Wenn ich bedenke, wie grosse Fettmengen, allerdings per os, bei Hagenberg und mir[2]), sonst ausreichend ernährten Menschen, dazu gehörten, um die Acetonurie merklich in die Höhe zu treiben — die Legalsche Reaktion erweist sich bei Zulage von 150 g Oel mit 2,24 g freien Fettsäuren schwach positiv — und wie wenig Fett, und vor allem freie Fettsäuren, in der Muttermilch im Verhältnis zu diesen Mengen dem Organismus zur Acetonbildung verfügbar sind, so müssen Zweifel entstehen. Ganz leugnen kann ich den Einfluss des resorbierten Milchfettes

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 20. 1892.

[2]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 42. 1901.

auf die vermehrte Acetonurie bei Geburt und Wochenbett nicht, ich möchte ihn aber nicht so in den Vordergrund stellen, vielmehr noch auf eine andere Fettquelle im Wochenbett hinweisen, die reichlich Material für die Acetonbildung liefern könnte. Der Uterus wiegt gleich nach der Geburt etwa 1000 g, nach zwei Tagen ca. 750, am Ende der ersten Woche 500 g. Offenbar kommt es zum Zerfall der Muskulatur, Sänger nimmt an, dass die Fettkügelchen innerhalb der Muskelfasern an Ort und Stelle oxydiert werden. Unsere Anschauungen darüber, ob bei diesen Prozessen in der Muskulatur wirklich Fett gebildet wird, sind zwar noch nicht geklärt, nach meinen noch nicht abgeschlossenen Versuchen an autolysierten Lebern möchte ich indes glauben, dass bei diesem Degenerationsprozess Produkte entstehen, welche Material für die Acetonbildung liefern könnten. Es handelt sich demnach meiner Ansicht nach sowohl bei einer vorhandenen Milchstauung wie beim Zerfall der Uterusmuskulatur um Prozesse, welche den durch eine Inanition eingeleiteten Acetonbildungsprozess im Wochenbett begünstigen können; für mich steht aber die Inanition im Vordergrund. In der Erklärung der für 1—3 Tage in der Schwangerschaft gesteigerten unregelmässigen Acetonvermehrung des Harns stehe ich ganz auf dem Boden der von Stolz[1]) geäusserten Anschauungen. Bei dem wechselnden Appetit der Schwangeren, bei den Anforderungen, welche die Frucht stellt, kann es sehr leicht zu einem Missverhältnis zwischen Fettverbrauch und -Ersatz kommen; andere Gründe für das Auftreten der Acetonurie in der Schwangerschaft sind Komplikationen derselben, vor allem fieberhafte.

Ueberblicken wir die Zahlen, welche bei den verschiedenen Autoren dartun, wie häufig die Acetonurie in der Schwangerschaft, der Geburt und im Wochenbett ist, so erkennen wir, dass ein grosser Prozentsatz der Frauen, trotzdem sie anscheinend den gleichen Verhältnissen wie die mit Acetonvermehrung unterworfen sind, imstande ist, die Störungen des Fettstoffwechsels durch eine energische Umsetzung auszugleichen.

Es wäre wünschenswert, die Acetonbestimmung in der Atemluft auch bei diesen Zuständen heranzuziehen, dem Einfluss der Kohlenhydrate, der Nahrungsaufnahme mehr Aufmerksamkeit zu schenken, damit unsere Ansichten über diese Form der Acetonurie welche mit Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett verknüpft ist, noch mehr geklärt werden. Das Licht, das uns zu diesen Untersuchungen anfangs geleuchtet hat, ist erloschen, der Zusammenhang zwischen

[1]) Arch. f. Gynaek. Bd. 65. 1902.

maceriertem Fötus und Acetonvermehrung besteht nicht, aber während des Suchens haben wir neue Wege entdeckt, die uns zu einem besseren Ziele führen sollen, zu dem der alle Erscheinungen erklärenden, für alle Formen der Acetonurie in gleicher Weise geltenden, unwiderleglichen Erkenntnis von der Entstehung des Acetons.

Wir dürfen dies Kapitel nicht abschliessen, ohne der puerperalen Eklampsie in Zusammenhang mit den Acetonkörpern zu gedenken. Aceton ist im Harn Eklamptischer kein seltener Körper, das Erbrechen, die Inanition während der Anfälle, das Fieber machen sein Vorkommen völlig verständlich. Wie bei den Eklampsieen der Kinder hat man auch bei den puerperalen die Acetonkörper für das Zustandekommen der schweren Erscheinungen verantwortlich gemacht, so z. B. Stumpf[1]). Unsere Anschauungen jedoch von der pathogenen Wirkung der Acetonkörper, die Tatsache, dass die Symptome eher vorhanden sind als die Acetonurie und weniger lang bestehen als diese, machen es mehr als wahrscheinlich, dass die Acetonurie bei der puerperalen Eklampsie eine sekundäre Erscheinung ist. Ob an ihrem Auftreten auch toxische Substanzen mitwirken, lässt sich vorderhand nicht entscheiden, doch muss man nach der ganzen Erscheinungsweise der Eklampsie daran denken.

IV. Die Acetonkörper bei Carcinomen.

v. Jaksch[2]) hat diese Ueberschrift dahin modifiziert, dass noch keine Inanition bei diesen Carcinomen eingetreten sein soll, und wir haben uns die Frage vorzulegen, ob in der Tat die Acetonkörper auftreten können, ehe der Körper Einbusse an Nährstoffen erleidet. v. Jaksch bringt keine quantitativen Acetonbestimmungen bei Patienten mit Carcinomen an anderen Stellen als am Verdauungstraktus. Er führt im Kapitel „Diaceturie als Ausdruck einer Autointoxikation" das Beispiel einer Frau an, von der es heisst, dass sie seit einem halben Jahr an Appetitmangel, Schmerzen in der Magengegend, später auch häufigem Erbrechen litt. Bei ihrem Eintritt ins Spital waren Muskulatur und Fettpolster sehr gut entwickelt, die Kranke litt aber an Appetitmangel und fortwährendem unstillbaren Erbrechen; sie geht an schwerem Coma zugrunde. Der Harn enthält reichlich Acetessigsäure und man findet bei der Sektion ein ausgedehntes Magencarcinom mit Metastasen in anderen Organen.

[1]) Verhandl. f. d. Deutsch. Ges. f. Gynaek. 1886.
[2]) Ueber Acetonurie und Diaceturie. Berlin 1885.

Aus diesem Falle möchte ich zunächst nur schliessen, dass der Magenkrebs zur Inanition und unter Erscheinungen einer Säurevergiftung zum Tode führen kann. Von den Krebskranken mit Aceton schreibt v. Jaksch indes, dass sie guten Appetit hatten, nicht an Erbrechen litten und dass ausser den Tumoren im Abdomen nichts das schwere Leiden ahnen liess. Bei dreien dieser Fälle trat schon in diesem früheren Stadium der Tod ein unter Symptomen, welche in manchen Beziehungen an das Coma diabeticum mahnten. Das Auftreten von Acetonurie in einem so frühen Stadium des Carcinoms gehört nach v. Jaksch zu den Ausnahmen, stellt sich einmal Acetonurie ein und das Leben bleibt erhalten, so entwickeln sich häufig im Verlauf von wenigen Wochen die Zeichen einer schweren Krebskachexie.

Le Nobel[1]) gibt von einem seiner fünf Magenkrebskranken, welche sehr oft und viel Aceton im Harn zeigten, an, dass er alles erbrach. Die Sektion bestätigte bei allen fünf die Diagnose; ich denke mir, dass eine Kachexie in diesen Fällen wohl schon vorhanden war. Le Nobel meint: „ob nun bei jedem Magenkrebskranken Acetonurie eintritt, muss weiter erforscht werden".

Die Fälle Klemperers[2]) sollen zunächst die von Fr. Müller[3]) festgestellte Tatsache bestätigen, dass der krebskranke Organismus beständig an Organeiweiss verliert, die Fähigkeit eingebüsst hat, sich mit der Erhaltungsmenge des Gesunden ins Gleichgewicht zu setzen. Die beiden Patienten sind kachektisch, vom ersten heisst es „ziemlich abgemagert", der zweite hat seit acht Tagen nur schluckweise Bouillon und Kaffee genossen, der erste erhielt mit der Nahrung 14,9 g N, der andere von 38—100 g Eiweiss. Diese Fälle lehren, dass es schwer ist, einen durch Inanition veranlassten Stickstoffzerfall wieder in normale Bahnen zu lenken. In gleicher Weise wird auch das Fett zerfallen sein, es scheint, als ob auf Aceton nicht untersucht ist. Selbst wenn es vorhanden gewesen wäre, würde ich Bedenken tragen, daraus das Vorhandensein eines toxogenen Fettzerfalls zu schliessen; die Carcinome sind mir für die Beurteilung dieser Verhältnisse bei beiden Kranken schon zu gross geworden nnd die Inanition ist nicht auszuschliessen. Damit soll nicht geleugnet werden, dass in diesen Fällen das Krebsgift seine Wirkungen entfaltete, ich meine jedoch, wir gebrauchen für die Sicherstellung solcher Wirkung Fälle, in denen

[1]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 18. 1884.
[2]) Berl. klin. Woch. 26. Jahrg. 1889.
[3]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 16. 1889.

das Carcinom möglichst nicht die Speisewege ergriffen hat und in denen dasselbe noch im Anfangsstadium entdeckt wird. An solchen Patienten müssten bei ausreichender Ernährung quantitative Acetonbestimmungen in Harn und Atemluft gemacht werden. Ist erst Inanition eingetreten, so kann aus der Menge von Aceton, die auch bei genügender Nahrungsaufnahme zurückbleibt, ein Rückschluss auf das Vorhandensein eines toxischen Fettzerfalls nicht gezogen werden. Wie aus den Versuchen hervorgeht, die ich an mir bei verschiedenen Graden der Inanition mit gleichen Mengen Oel anstellte (sie finden sich im Kapitel „Die Acetonkörper bei reiner Inanition"), ist die ausgeschiedene Acetonmenge nach gleich grosser Fettzufuhr bei grösserer Inanition stärker als bei geringerer, der Körper hat die Fähigkeit, Fett aus dargebotenem Fett zurückzuhalten mit zunehmender Inanition mehr oder weniger eingebüsst. Auch die Abnahme der CO_2 im Blut und die der Alkalescenz lässt sich zwanglos durch Inanition erklären, die infolge des Fettzerfalls auftretenden Säuren geben genügenden Grund für diese Erscheinungen ab.

Klemperer[1]) führt zwei weitere Fälle von Carcinom des Oesophagus und des Magens an, in denen das Gift des Krebses das Coma hervorgerufen haben soll; in beiden Fällen wurden Acetessigsäure und β-Oxybuttersäure ausgeschieden. Was kann uns hindern, anzunehmen, dass die Kranken der Inanition mit abnormer Säurebildung erlegen sind! Der erste Patient nahm so gut wie keine Nahrung zu sich, auch der zweite befand sich in Unterernährung.

Nach v. Noorden[2]) sind an sich Acetonurie und Diaceturie dem karcinomatösen Prozess nicht eigen; in frühen Stadien bei noch gutem Ernährungszustande, zu einer Zeit, da auch der Stoffwechselversuch keinen oder nur einen bei langer Ausdehnung des Versuchs nachweisbaren Protoplasmazerfall ergibt, fehlen sie. Sollte das fettzerstörende Agens in Produkten des Carcinoms liegen, so wäre es für mich denkbar, dass dasselbe erst mit dem Zerfall desselben frei und den Körperzellen zugeführt wird, und es wäre erklärlich, warum ein Teil der Krebskranken keinen krankhaft gesteigerten Fett- und Eiweisszerfall zeigt. Nur quantitative Acetonbestimmungen an ganz wie vormals ernährten Versuchspersonen mit beginnendem Carcinom, z. B. des Uterus, der Mamma, der Lippe, des Hodens, angestellt und längere Zeit fortgesetzt, können darüber entscheiden, ob, wie Müller[3])

[1]) l. c.

[2]) Pathol. d. Stoffwechsels. 1893.

[3]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 16. 1889.

das für den Eiweisszerfall wahrscheinlich gemacht hat, auch ein toxischer Fettzerfall beim Krebs besteht.

Lorenz[1]) teilt einen Fall von Oesophaguscarcinom mit, bei dem die Ernährung durch eine Magenfistel stattfand und bei dem Aceton und im Fieber auch Acetessigsäure ausgeschieden wurde. Er hält es für möglich, dass bei einem Teil der Carcinome, speziell des Darmtraktus, die unausbleiblichen Digestionsstörungen die Ursache der Acetonbildung abgeben können und glaubt, dass der erwähnte Fall diese Ansicht stützt.

Auch Hirschfeld[2]) leugnet einen direkten Einfluss des Krebses auf die Acetonurie, er hält die Annahme einer Acetonuria carcinomatosa für nicht berechtigt; nach meiner Ansicht aus einem nicht stichhaltigen Grunde, weil nämlich die Acetonausscheidung beim Krebs wie bei Gesunden durch Traubenzucker zu beseitigen war. Dass eine durch Gifte hervorgerufene Acetonurie durch Kohlenhydrate nicht zu unterdrücken ist, muss noch erwiesen werden. Ob sich die von ihm untersuchten Krebskranken im Stadium der Inanition befanden, geht aus der Arbeit nicht hervor.

Ich teile den Standpunkt von Thomas[3]), dass Acetonurie beim Krebs eine seltene Erscheinung ist und schliesse das aus der Tatsache, dass ich als Assistent sowohl der innern Klinik wie der chirurgischen Aceton mit der Legalschen Reaktion selten habe nachweisen können. Das liegt offenbar an unserer Therapie, Krebse werden entfernt, ehe Inanition eintritt, bestehende Inanition wird durch Ernährung und operatives Verfahren beseitigt. Der grösste Teil und die grösste Menge des Acetons fällt der Inanition zur Last, der Anteil, den der Krebs als solcher an der Entstehung der Acetonkörper hat, steht noch nicht fest. Folgende Angaben mögen meine Behauptungen stützen.

Im Jahre 1901 wurde in der Göttinger medizinischen Klinik etwa $^1/_3$ aller Krebsfälle mit der Legalschen Reaktion auf Aceton untersucht und zwar waren es 8, sie war bei allen negativ. Es handelte sich um 1. Carcinoma ventriculi et hepatis mit Abmagerung und Erbrechen, 2. um den gleichen Fall, 3. um Carcinoma ventriculi et hepatis ohne macies mit zeitweiligem Erbrechen, 4. Carcinoma pylori und dilatatio ventriculi mit starker Abmagerung, fehlendem Appetit und Erbrechen, 5. um Carcinoma ventriculi mit Appetitlosigkeit und starker Abmagerung, 6. Carcinoma ventriculi mit starker Abmage-

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 19. 1891.
[2]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 28. 1895.
[3]) Analyse des Harns. 1890.

rung, 7. um ein Carcinoma oesophagi mit Erbrechen und Abmagerung, 8. um Carcinoma oesophagi mit Aufnahme nur flüssiger Nahrung. In folgenden Fällen habe ich quantitative Acetonbestimmungen im Harn vorgenommen, die Tabellen geben Uebersicht über Nahrungsaufnahme und Acetonausscheidung.

1. Kiel. Grosses Magen- und Lebercarcinom. Icterus.

Dat.	Harnmenge	mg. Aceton im Harn
25. I.	1300	13
26. „	1250	11
27. „	1200	13
28. „	1150	20

Nahrungsaufnahme.

25. I. Fleisch 140 g, Wurst 20 g, Brötchen 235 g, Kartoffeln 210 g, 150 g Gemüse, 1½ l Milch, ¾ l Bouillon, 60 g. Butter.

26. Fleisch 70 g, Wurst 70 g, 120 g Griesbrei, 210 g Brötchen, 170 g Kartoffeln, 75 g Gemüse, 1 l Milch, ½ l Bouillon, ½ l Suppe, 50 g Butter.

27. Fleisch 140 g, Wurst 30 g, 200 g Kartoffeln, 220 g Brötchen, 175 g Gemüse, 1½ l Milch, 1 l Bouillon, 60 g Butter.

28. 70 g Fleisch, 40 g Schinken, 20 g Wurst, Brötchen 230 g, Kartoffeln 120 g, Reisbrei 200 g, Milch 1½ l, Bouillon ¾ l, 40 g Butter.

Also schweres Carcinom, ausreichende Nahrungsaufnahme, keine Acetonvermehrung.

2. Richter. Carcinoma coli.

Starke Abmagerung, Diagnose durch Operation bestätigt.

Dat.	Harnmenge	mg Aceton im Harn
19. I.	760	10
20. „	950	9
21. „	975	9
22. „	1450	10

Nahrung.

19. I. 70 g Fleisch, 1 Ei, 220 g Brötchen, 240 g Kartoffelbrei, 50 g Gemüse, 1½ l Milch, ¾ l Bouillon, 30 g Butter.

20. 140 g Fleisch, 20 g Wurst, 225 g Brötchen, 110 g Gemüse, 250 g Kartoffelbrei, 1 l Milch, ¾ l Bouillon, ½ l Suppe. 20 g Butter.

21. 70 g Fleisch, 55 g Wurst, 225 g Brötchen, 300 g Kartoffelbrei, 120g Gemüse, 1 l Milch, ¾ l Bouillon, ½ l Suppe, 20 g Butter.

22. 100 g Fleisch, 1 Ei, 20 g Wurst, 265 g Brötchen, 270 g Kartoffelbrei, 135 g Gemüse, 1 1/4 l Milch, 3/4 l Bouillon, 1/2 l Suppe, 30 g Butter.

Also: Vorgeschrittenes Carcinom, ausreichende Nahrungszufuhr, keine Acetonvermehrung.

3. Döhne. Carcinoma hepatis. Cachexie.

Zeitweise Erbrechen, Ascites.

Dat.	Harnmenge	mg Aceton im Harn
17. I.	560	9,3
18. I.	700	9,7

Nahrung an diesen Tagen.

200 g Fleisch, 300 g Brötchen, 100 g Gemüse, 30 g Kartoffelbrei, 100 g Kartoffeln, 50 g Pflaumen, 1 l Milch, 1 1/4 l Suppe.

Also: Grosser maligner Tumor, ausreichende Nahrungsaufnahme, keine Acetonvermehrung.

4. Wagner. Fühlbares Pyloruscarcinom, ziemlich dekrepider Mann, gelegentlich Erbrechen, keine wesentliche Dilatation.

Dat.	Harnmenge	mg Aceton im Harn	mg Aceton in der Atemluft	
19. IV.	700	10,3	—	
20. „	1000	10,2	—	
22. „	1050	12,0	49,7	erste Atmung mit zieml. hohen Werten
23. „	750	7,2	26,7	

Nahrung.

1. Frühstück: 1/2 l Milch, 100 g Brötchen.

2. Frühstück: 1/2 l Milch oder 1/4 l Bouillon, 10 g Butter, 30 g Wurst, 50 g Brötchen.

Mittags: 80—100 g Fleisch, 30—50 g Kartoffeln, 100 g Gemüse, 1/4 l Bouillon.

Nachmittags: 1/2 l Milch, 50 g Brötchen.

Abends: 1/2 l Milchsuppe, 100 g Brötchen, 30 g Butter, 50 g Aufschnitt.

d) Die diabetische Acetonkörperausscheidung.

I. Grösse, Vorkommen und Verhältnis der einzelnen zu einander.

Wenn ich diese am längsten bekannte Form erst an letzter Stelle abhandele, so hat das darin seinen Grund, dass ich hoffte, bei

dem Studium der anderen Formen Anhaltspunkte für die Beurteilung der diabetischen zu gewinnen und das Gemeinsame aller übrigen Formen auch bei der Zuckerkrankheit wiederzufinden. Nur durch genaue Vergleichung aller Arten von Acetonkörperauscheidung musste man dem Wesen der praktisch wie theoretisch bedeutsamsten, beim Diabetiker auftretenden näher kommen können. Ehe wir nicht entschieden haben, ob der diabetischen Acetonkörperbildung und -Ausscheidung etwas Spezifisches anhaftet oder nicht, werden wir nicht daran denken können, dem Coma vorzubeugen oder es zu beseitigen. Nun will ich fürs erste die Beziehungen dieser drei Substanzen zum Coma unerörtert und denselben eine gesonderte Besprechung zuteil werden lassen. Es kommt mir zunächst darauf an, die Frage zu beantworten, ob aus dem, was besonders die letzte Zeit an Ergebnissen über die Eigentümlichkeiten dieser Form der Acetonkörperausscheidung gefördert hat, sich die Berechtigung herleiten lässt, von einer spezifischen diabetischen Acetonurie oder Diaceturie zu sprechen. Bei einer derartigen Betrachtung muss natürlich die historische Entwicklung dieser ganzen Frage etwas in den Hintergrund treten, doch werde ich mich bemühen, möglichst alle seit der Monographie v. Jakschs[1]) bekannt gewordenen Ergebnisse kritisch zu verwerten.

Aceton

Wenn wir zunächst die Grösse der Acetonmenge ins Auge fassen, so muss auffallen, dass derartig hohe Werte für dasselbe bei keiner andern Form der Acetonurie zu finden sind. Ich gebe die höchsten nach der Messinger-Huppertschen Methode gefundenen Zahlen verschiedener Autoren. Hirschfeld[2]) 0,7 g, Engel[3]) 2,8, Wolpe[4]) 5,3, Münzer und Strasser[5]) 5,7, Rosenfeld[6]) 7,5 g, Fränkel[7]) 8,8, Naunyn[8]) über 10, Magnus-Levy[9]) 19 g. Da es sich um vorgeschrittene Fälle handelt, so ist sicher, dass, da mit dieser Methode auch die Acetessigsäure als Aceton bestimmt wird, ein grosser Teil des so bestimmten Acetons als Acetessigsäure anzusehen ist. Aber auch wenn wir das berücksichtigen, drängt sich uns der

---

[1]) Acetonurie und Diaceturie. Berlin. 1885.
[2]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 31. 1896.
[3]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 20. 1892.
[4]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 21. 1886.
[5]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 32. 1893.
[6]) Zentralbl. f. inn. Med. 16. Jahrg. 1895.
[7]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 70. 1901.
[8]) Nothnagel, Spez. Path. und Ther. 1900.
[9]) Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. 42. 1899.

Gedanke auf, dass in Hinsicht der Grösse die diabetische Acetonurie eine Sonderstellung einnehmen, dass zu ihrem Zustandekommen eine Summe von Faktoren in Wirkung treten muss, dass der Kohlenhydratmangel allein nicht ausreicht, um diese Höhe der Acetonausscheidung im Urin zu erklären. Bei diesen Zahlen ist ferner zu bedenken, dass die durch die Lungen abgedunsteten Acetonmengen meist nicht mit berechnet sind. Schwarz[1]) beobachtete bei einem Diabetiker 3,6 g Aceton in der Atemluft und 4,2 im Urin, zusammen 7,8 g Aceton.

Acetessigsäure u. β-Oxybuttersäure.

Da wir die Acetessigsäure im Harn nicht für sich quantitativ bestimmen können, so ist betreffs der Grösse der Acetessigsäureausscheidung im Diabetes Vermutungen Raum gewährt. Ich möchte glauben, dass bei schwerer Zuckerharnruhr die Menge der Acetessigsäure die des Acetons stark übertreffen wird, und dass die Angaben Magnus-Levys sicher nicht zu hoch gegriffen sind. Magnus-Levy (l. c.) nimmt an, dass weder im Coma noch sonst Acetonmengen über 6 g beobachtet sind, und diese entsprechen etwa 10 g Acetessigsäure. Dabei ist natürlich Voraussetzung, dass beim Destillieren wirklich alle Acetessigsäure in Aceton verwandelt und als Jodoform bestimmt wird. Das scheint nach meinen Untersuchungen häufig nicht der Fall zu sein, denn beim Verdampfen von stark aceton- und acetessigsäurehaltigen Harnen bis fast auf ein Drittel konnte ich im Rückstand nicht nur mit der Arnoldschen, sondern auch mit der Gerhardtschen Probe noch deutlich Acetessigsäure nachweisen. Die Gesamtmenge der jodoformbildenden Substanzen auf Aceton berechnet betrug dabei 6,5 g. Die ausserhalb des Comas ohne Alkalidarreichung gefundenen Werte für β-Oxybuttersäure sind ebenfalls derartig, dass sie mit denen bei anderen Formen der Acetonkörperausscheidung nicht verglichen werden können. Wolpe[2]) bestimmte bei gemischter Kost 12,1 g, nach Einleitung strenger Cantanischer Diät 15,7, bei Comaerscheinungen 22;8, Münzer und Strasser[3]) sahen ausserhalb des Comas ohne Alkalieinverleibung 12,5 g, Minkowski[4]) fand 16, Naunyn[5]) beobachtete in 2 Fällen eine 100 g oft überschreitende Ausscheidung von β-oxybuttersaurem Natron, in maximo 188 g. Nach Mag-

[1]) Zentralbl. f. Stoffw. u. Vedauungskrkh. Bd. I. 1900.
[2]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 21. 1886.
[3]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 32. 1893.
[4]) Mitteil. a. d. med. Klin. zu Königsberg 1888.
[5]) Nothnagel, Spez. Path. u. Ther. 1900. Bd. 7. I.

nus-Levy[1]) ist eine Bildung von 100—150 g Säure am Tage nichts Ungewöhnliches. Von 270 g, die an 2 Comatagen zur Ausscheidung gelangten, nimmt er an, dass wahrscheinlich die grösste Menge innerhalb 24 Stunden gebildet wurde.

Verhältnisse der einzelnen zu einander.

Wie ist das Verhältnis aller drei Acetonkörper beim Diabetes zu einander? Diese Frage für die Acetessigsäure in ihrem Verhältnis zum Aceton und zur β-Oxybuttersäure an der Hand quantitativer Bestimmungen zu beantworten ist nicht möglich, da die Acetessigsäure sich einer quantitativen Bestimmung vorläufig noch entzieht. Zunächst kann das Aceton allein vorkommen, ohne dass die Acetessigsäure im Harn nachweisbar wird, ob sie im Blute trotzdem vorhanden ist, entzieht sich unserer Beobachtung noch. Es ist nun von Interesse, zu wissen, ob jeder auch noch so leicht erkrankte Diabetiker mehr Aceton bei gleicher Nahrung ausscheidet als ein normaler Mensch. Hirschfeld[2]) hat festgestellt, dass bei den leichten Fällen von Diabetes, in denen im Harn sich nur ein Bruchteil der genossenen Kohlenhydrate findet, sich die Acetonausscheidung wie beim normalen Menschen verhält; bei einer Kohlenhydratzufuhr, die 100 g beträgt, werden täglich 20—40 mg Aceton im Harn ausgeschieden. Hirschfeld hat selbst anerkannt, dass diese Werte etwas grösser sind als bei Gesunden, doch hält er die Differenz für nicht bedeutend. Nun, soweit meine ziemlich zahlreichen Versuche darüber entscheiden können, sind 20—40 mg im Harn bei dieser Kost im Urin des normalen Menschen nicht zu finden, ich[3]) habe noch nach mehreren Tagen mit kohlenhydratfreier Kost Werte von 0,045 g bestimmt und zudem beantwortet, wie wir das seit Biermer und Ebstein wissen, der Diabetiker eine Fortlassung der Kohlenhydrate viel schneller mit einer Acetonurie, als der normale Mensch. Beifolgende Tabelle von einem Diabetes leichtesten Grades spricht ebenfalls dafür, dass, selbst wenn geringe Zuckermengen im Harn zu finden waren, die Acetonmenge im Urin eine pathologische genannt werden musste.

Andererseits ist zu betonen, dass an 2 Tagen, an denen dieser Kranke keinen Zucker ausschied, auch die Acetonmenge im Harn sich in normalen Grenzen hielt, sie betrug nämlich 9,1 und 13,7 mg. Es gibt daher gewiss Diabetiker, die keine Acetonvermehrung im Harn aufweisen, aber sowie etwa 10 g Zucker im Harn nachweisbar

---

[1]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 42. 1899.
[2]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 31. 1896.
[3]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 38. 1899.

Cand. med. Gr.

Dat.	Harnmenge	Zucker	mg Aceton in Harn	Atemluft
4. VII.	1980	9,9	28,3	—
5. „	1800	9,0	26,3	34,8
8. „	1720	6,9	32,6	38,4
9. „	2010	8,0	50,3	54,0

werden, scheint auch Erhöhung der Acetonmenge im Urin aufzutreten. Wie ich später auseinandersetzen werde, liegt die Erklärung für diese Verhältnisse nicht in dem Ausfall der wenigen Kohlenhydrate allein, eine gemeinsame Ursache führt, wie z. B. bei der Narkose, bei Giftwirkung überhaupt zu Glykosurie und Acetonurie. v. Jaksch[1]) hat dagegen durch Wochen einen sehr vorgeschrittenen Fall von Diabetes mit täglicher Zuckerausscheidung von 250—300 g und mit Acetonmengen von 0,01—0,02 beobachtet. In einem weiteren Fall, der an Tuberkulose zu Grunde ging, ist Tag für Tag bis zum Tode von ihm nach Aceton gesucht, es sind aber nie mehr als Spuren gefunden worden. Schwarz[2]) untersuchte 2 Fälle von leichtem Diabetes, die nach 2- bis 3tägiger Kohlenhydratkarenz entzuckert werden konnten, und fand bei dem einen im Harn durchschnittlich 76 mg, bei dem andern 58; leider sind Angaben über die Zuckermengen an den Tagen der Acetonbestimmung nicht gemacht. v. Noorden[3]) gibt an, dass in Fällen von Diabetes, in denen es keine Schwierigkeiten macht, den Eiweissbestand des Körpers durch geeignete Ernährung zu behaupten, auch Acetonurie und Diaceturie fehlen. Nach Naunyn[4]) tritt Aceton beim Diabetiker oft im Urin auf und zwar am häufigsten unter den gleichen Bedingungen, unter denen die Oxybuttersäure im Harn erscheint, d. h. dann, wenn der Kranke sich in Unterernährung befindet, reichlich Organeiweiss zersetzt. Diese Literaturangaben zeigen meines Erachtens, dass eine Einigung darüber, wann der leicht erkrankte Diabetiker, bei dem nur geringe Mengen von Kohlenhydraten dem Organismus verloren gehen und sich etwa 10—20 g Traubenzucker im Harn finden, Acetonkörper ausscheidet, noch nicht konstatieren lässt. Es ist diese Frage von einschneidender Bedeutung für die Auffassung vom Wesen der diabetischen Acetonurie und sie an der Hand der Legalschen

[1]) Ueber Acetonurie und Diaceturie. Berlin. 1885.
[2]) Verhdlg. d. Kongr. f. inn. Med. 1900.
[3]) Lehrb. d. Path. d. Stoffw. 1893.
[4]) l. c.

Reaktion zu entscheiden, wird nicht länger mehr angängig sein. Die geringen Kohlenhydratverluste erklären die von Hirschfeld[1]), Schwarz[2]) und mir durch die Messinger-Huppertsche Methode festgestellte Acetonvermehrung im Harn nicht. Zudem bedürfen wir nach den beigebrachten Angaben weiterer Untersuchungen darüber, ob ein gewisser Parallelismus zwischen der Zucker- und Acetonausscheidung im Harn besteht. Auf diesen Punkt komme ich später eingehender zurück.

Wenn ich es demnach einerseits für wahrscheinlich halte, dass, sobald Zucker im Harn des Diabetikers erscheint, auch eine zu der Menge desselben in keinem direkten Verhältnis stehende pathologische Acetonausscheidung sich nachweisen lässt, so ist es andererseits ohne weiteres klar, dass nach allem, was wir über das Auftreten der Acetessigsäure wissen, die Acetessigsäure bei einem viel grösseren Teil von Diabetesfällen im Harn vermisst wird und dass Naunyns[3]) Angabe „Was den Diabetes anlangt, so kann man darauf rechnen, dass, wo das eine der drei Produkte der Acidosis vorhanden ist, auch das andere gefunden wird" Zweifeln begegnen muss. Leider hat Hirschfeld[1]), der die Menge des ausgeschiedenen Acetons in den verschieden schweren Formen des Diabetes eingehend studiert hat, keine Angaben darüber gemacht, wann und ob in seinen Fällen neben dem Aceton Acetessigsäure nachweisbar war. Ich habe jedenfalls in vielen Fällen von Diabetes, bei denen die Legalsche Probe positiv ausfiel, Acetessigsäure mit der Arnoldschen Reaktion nicht nachweisen können. Auch Weintraud[4]) gibt an, dass in leichteren Fällen nur Diacetsäure und Aceton oder gar Aceton allein auftritt. Ebenso schreibt v. Jaksch[5]): „Nicht selten geht der Diaceturie schon wochenlang Acetonurie voraus." Ich unterschreibe Rosenfelds[6]) Anschauung, dass die Ausscheidung von Acetessigsäure im Harn als ein stärkerer Grad der Acetonurie aufzufassen ist. Ich brauche wie er den Ausdruck der Acetonurie nicht etwa in dem Sinn, dass bei einer gewissen Menge von Aceton auch bei jedem Diabetiker Acetessigsäure auftreten muss, sondern in dem, dass dieselben Störungen, welche zur Ausscheidung von Aceton führen, auch das Erscheinen der Acetessigsäure veranlassen, wenn sie in stärkerem Masse wirken. Dass mit dem Auftreten

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 31. 1896.
[2]) l. c.
[3]) l. c.
[4]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 34. 1894.
[5]) l. c.
[6]) Zentralbl. f. inn. Med. 1895.

der Acetessigsäure ein Zeichen gegeben ist, welches uns auf einen tiefer gehenden Zerfall von Fett, auf eine fortschreitende Störung der oxydativen Leistung hinweist, ist ohne weiteres zuzugeben, aber Aceton und Acetessigsäure können wieder aus dem Harn verschwinden und damit die Krankheit in ein gutartiges Stadium zurücktreten. Wo die Acetessigsäure durch eine irgendwie stärkere Reaktion im Harn nachzuweisen ist, da kommt auch β-Oxybuttersäure zur Ausscheidung und überall, wo sie auch mit der empfindlichsten Probe aufzufinden ist, besteht daneben Acetonurie. Alle drei Acetonkörper können verschwinden, aber durch ihr Erscheinen dokumentiert sich der Zerfall des Körperfettes, welcher als Begleiterscheinung des Comas die Unmöglichkeit des Körpers, seine oxydativen Leistungen aufrecht zu erhalten, zum Ausdruck bringt.

Ebensowenig wie es bislang einem Untersucher gelungen ist, beim Diabetes β-Oxybuttersäure allein im Harn nachzuweisen, ebensowenig kommt die Acetessigsäure ohne Acetonurie vor. Wie verhalten sich beim Diabetes ihre Mengen zueinander? In den Versuchen Wolpes[1]) bestand kein Parallelismus zwischen der Acetonurie und der Oxybuttersäureausscheidung, im Gegenteil schien in einzelnen Fällen ein gewisser Antagonismus zwischen der Menge des Acetons und der der Oxybuttersäure vorhanden zu sein. Es wurde in einem Fall bei 0,5 g Aceton keine Oxybuttersäure gefunden, während sie bei 0,2 g Aceton auftrat. Weintraud[2]) konnte einen Parallelismus zwischen Aceton- und Oxybuttersäureausscheidung nicht finden. Naunyn[3]) stellte insofern einen Parallelismus zwischen der Ausscheidung der drei Acetonkörper fest, als da, wo eine Substanz reichlich vorhanden ist, auch die andere in reichlicher Menge ausgeschieden wird, während bei dem einzelnen Krankheitsfall im einzelnen für kürzere Zeiträume die quantitative Ausscheidung der drei Substanzen durchaus nicht parallel geht. Ferner ist hervorzuheben, dass in schweren Diabetesfällen, anscheinend proportional der Schwere, der grösste Teil der Acetonkörper als β-Oxybuttersäure ausgeschieden wird [Loeb[4]); Magnus-Levy[5])]. In einem Fall Loebs betrug der β-Oxybuttersäureanteil 59,7 %, in einem schwereren 70,2 %. Ich habe folgenden Diabetesfall 25 Tage lang auf Aceton und β-Oxy-

[1]) Arch. f. exp. Path. und Pharm. 21. 1886.
[2]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 34. 1894.
[3]) Nothnagels spez. Path. u. Ther. 1900.
[4]) Zentralbl. f. Stoffw. u. Verdauungskrkh. 1902.
[5]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 42. 1899.

buttersäure quantitativ untersucht, es handelte sich um eine 54jährige Köchin G. R., welche den Beginn ihres jetzigen Leidens $4^1/_2$ Jahre zurückverlegt. Sie litt damals an allgemeiner Mattigkeit, an asthmatischen Beschwerden und Augenschmerzen. Bei der Aufnahme war der allgemeine Ernährungszustand ein mässig guter, auf beiden Augen bestand ausgesprochener Katarakt, Patientin klagte über Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit und Augenschmerzen, sie starb nach 1 Jahr anscheinend im Coma.

Es geht aus folgender Tabelle hervor, dass ein gewisser Parallelismus zu Zeiten unverkennbar ist, wir finden am 14. XII. die kleinste Acetonmenge (richtiger Aceton-Acetessigsäuremenge) und die kleinste Zahl für β-Oxybuttersäure. Vom 9. ab macht sich eine konstante Abnahme der Aceton- und Oxybuttersäurewerte bemerkbar, bis zum 8. hatte Patientin vom 1. ab ununterbrochen über Kopfweh und Uebelkeit geklagt; die Werte für Oxybuttersäure sind so niedrig, wie sie mit Ausnahme eines Tages vorher nie waren. Andererseits finden sich auffällige Schwankungen in den Werten für Aceton und β-Oxybuttersäure, so dass deren Kurven ganz entgegengesetzt verlaufen, so am 3. und 4. XII, am 4. sinkt die Menge der jodoformbildenden Substanzen annähernd ums doppelte, die Oxybuttersäure steigt fast ums fünffache. Höchster Acetonwert und grösste Zahl für β-Oxybuttersäure fallen nicht zusammen. Auch Magnus-Levy[1]) berichtet von grossen und unerklärlichen Schwankungen in den Acetonmengen. Weiter tritt in diesen Zahlen meiner Tabelle das Ueberwiegen der β-Oxybuttersäure hervor. Wenn wirklich nur der Fettzerfall durch Kohlenhydratausfall beim Diabetes im Spiele wäre, so liesse sich nicht einsehen, warum nicht an einer Steigerung der β-Oxybuttersäuremenge im Harn auch Aceton und Acetessigsäure teilnehmen sollten. Am 27. XI. steigen die Werte für alle drei Acetonkörper und fallen etwas zusammen am nächsten Tage, am 29. steigt die Zahl für Aceton und Acetessigsäure ums doppelte, bei gleichbleibender Acetonmenge in der Atemluft, die β-Oxybuttersäure nimmt kaum ab. Für die Oxydationsstufe, in der der Fettzerfall im Harn zum Ausdruck kommt, ist nicht die Menge des zerfallenden Fetts allein entscheidend, andere Faktoren machen sich in diesen Verhältnissen geltend.

II. Verhältnis des Urinacetons zu dem der Atemluft.

Es ist hier der Ort, das Verhältnis der Acetonausscheidung im Harn zu der in der Atemluft beim Diabetes zu berühren.

[1]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 42. 1899.

Reichmann.

Dat.	Menge	Sacch.	g Aceton in Atemluft	g Aceton in Harn	β-oxy-saures Na	Bemerkungen
22. XI.	2250	99 g	0	0,185	—	Gleiche Mengen Diabeteskost
23. „	3025	127,1	0	0,205	—	Kopfschmerz, Uebelkeit
24. „	2900	162,4	0	0,696	8,93	Statt 150 g Aleuronat Brötchen
25. „	2950	141,6	0	0,591	5,90	Die Hälfte Aleuronat, die Hälfte Brötchen
26. „	3000	150	0	0,462	1,61	Alles Aleuronat
27. „	2950	141,6	0	1,056	14,46	Alles Aleuronat
28. „	2950	159,3	0	0,726	12,1	Wie in den 2 Tagen vorher + 50 g Traubenzucker
29. „	2075	107,9	0	1,501	11,03	150 g Aleuronat Erbrechen, Kopfweh
30. „	2200	114,4	0,52	1,024	9,24	+ 26 g Glykogen
1. XII.	2480	79,3	0,52	1,142	20,83	Wieder gewöhnliche Diabeteskost
2. „	2530	106,1	0	0,762	5,25	„ „
3. „	2430	58,3	0	1,328	2,55	„ „
4. „	2640	47,4	0	0,689	11,1	„ „
5. „	2600	88,4	—	1,063	1,82	„ „
6. „	1925	80,9	0	0,595	3,38	90,6 g Eiweiss, 203,6 g Fett, 28,6 Kohlenhydrate
7. „	2800	78,4	0	0,741	3,92	„ „
8. „	2200	52,5	0	0,583	4,62	+ 70 g Nutrose
9. „	2230	49,0	0	0,598	2,34	+ 70 g Nutrose
10. „	1690	42,1	0	0,222	1,18	+ 70 g Gelatine
11. „	1680	37,0	0	0,275	1,18	+ 70 g Gelatine
12. „	1470	23,5	0	0,161	2,06	+ 70 g Ovalbumin
13. „	1460	32,1	0	0,215	2,30	+ 70 g Ovalbumin
14. „	1560	37,3	0	0,095	0,55	+ 70 g Ovalbumin
15. „	1630	55,3	0	0,142	1,14	+ 70 g Nutrose
16. „	1500	54,0	0	0,131	1,02	+ 70 g Nutrose.

Schwarz[1]) ist zuerst an die Untersuchung des Acetons im Harn und in der Exspirationsluft beim Diabetes herangetreten und hat bemerkenswerte

[1]) Verhldg. d. Kongr. f. inn. Med. 1900.

Resultate gefördert. Er benutzte den von Müller[1]) angegebenen Apparat und fand, dass die absoluten Mengen ausgeatmeten Acetons in den einzelnen Fällen sehr verschieden sind, analog den grossen Verschiedenheiten, welche die Harnacetonmengen aufweisen; sie sind in einzelnen Fällen recht beträchtlich, an einem Tage wurden 3,6 g gefunden. Das relative Verhältnis zwischen Nieren- und Lungenaceton ist bei den verschiedenen Fällen von Diabetes durchaus nicht dasselbe, beim leichten Diabetes, der nach 2—3tägiger Kohlenhydratentziehung ohne Zuckerausscheidung verlief, überwog sowohl vor wie nach der Entzuckerung die Atemluftmenge bedeutend die mit dem Harn ausgeschiedene ebenso wie beim Gesunden. Beim schweren Diabetes verlässt dagegen bedeutend mehr Aceton den Körper durch die Nieren als durch die Lungen, das bestätigen auch meine bislang gebrachten Tabellen. Schwarz findet den Grund für dieses eigenartige Verhältnis darin, dass beim schweren Diabetes das Aceton zum Teil nicht als solches, sondern in Form seiner Vorstufen, der β-Oxybuttersäure und der Acetessigsäure im Blut kreist, diese Substanzen aber nur mit dem Harn ausgeschieden werden können, weil sie nicht wie das Aceton flüchtig sind, den Lungen daher relativ wenig Aceton zu Gebote steht. Es ist ohne weiteres zuzugeben, dass, wenn die mitausgeschiedene Acetessigsäure als Jodoform im Harn mitbestimmt wird, eine Erklärung für das geschilderte Phänomen gegeben wäre. Wie verhält es sich aber, wenn Acetessigsäure im Harn selbst mit empfindlichen Proben nicht nachweisbar ist, denn auch dann tritt das Phänomen der relativen Mehrausscheidung von Aceton durch die Nieren in die Erscheinung? In den Tabellen S. 120, 122, 123, 124, welche ich im Kapitel „Inanition" brachte, zeigt sich aufs deutlichste, dass, sowie durch das Fehlen der Kohlenhydrate in der Nahrung mehr Aceton gebildet wird, die Ausscheidung durch die Nieren vorgezogen wird; das äussert sich schon sehr früh. Solange den Nieren nur Aceton zur Ausscheidung geboten wird, ist nicht einzusehen, warum den Lungen weniger geliefert wird und die im Blute kreisende Acetessigsäure werden wir wohl auch bei Acetonurie geringeren Grades nicht vermissen. Der Nachweis einer Umkehrung der Acetonmengen im Urin und der Atemluft ist auch bei der Inanition von mehreren Autoren erbracht; diese Umkehrung verliert damit ihren spezifisch-diabetischen Charakter und ich muss betreffs dieses Gegenstandes auf die Kapitel „Die Acetonkörper bei reiner Inanition" und „Beziehungen der Aceton-

[1]) Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. 40. 1898.

körper zu den Kohlenhydraten" verweisen. Schwarz [1]) erwähnt, dass Fälle vorkommen, in denen auch bei Kohlenhydratdiät das Harnaceton an Menge das exhalierte Aceton übertrifft, während in anderen Fällen von schwerem Diabetes auch während der Kohlenhydratzufuhr das Lungenaceton das der Nieren überwiegt. In meinem Versuch, die Acetonkörperausscheidung bei Inanition durch Fettzulage zu beeinflussen (s. S. 128 u. f.), hat sich deutlich gezeigt, dass das Fett die Acetonmengen, welche die Lungen verlassen, unbeeinflusst lässt, während die Acetonurie bedeutend steigt. So wird es erklärlich, was Schwarz fand: auch bei Kohlenhydratzufuhr überwiegt das Harnaceton das der Atemluft, wenn Körperfett zur Einschmelzung kommt, die Kohlenhydrate nicht ausgenutzt werden. Treten aber für das Körperfett eingeführte Kohlenhydrate ein, so ist die Menge des Lungenacetons auch beim schweren Diabetes grösser. Im Abschnitt „Beziehungen der Acetonkörper zu den Kohlenhydraten" konnte ich zeigen, dass, selbst wenn durchaus keine Verminderung der Acetonkörper nach Kohlenhydratzufuhr festzustellen ist, die Wirkung, dass von dem Gesamtaceton ein viel grösserer Teil durch die Lungen abgegeben wird, deutlich zutage tritt. Wir sehen also in den angegebenen Verhältnissen beim Diabetes nur die mehr oder weniger grosse Fähigkeit, Kohlenhydrate auszunützen, ausgedrückt. Dass im Diabetes auch stets Aceton die Lungen verlässt, erscheint mir nach meinen Versuchen nicht wahrscheinlich. Ganz kleine Mengen liegen, wie ich das früher S. 55 ausgeführt habe, im Bereich der Fehlergrenze. Zuweilen treten auch bei solchen Schwerkranken, deren Atemluft bis dahin frei von Aceton war, grosse Mengen desselben in der Atemluft auf, ohne dass wir einen Grund dafür finden könnten. Aber auch dann ist die Quantität des Acetons im Harn weit grösser. In leichten Fällen ist Aceton in der Atemluft viel häufiger nachweisbar.

III. Beziehungen zum Stickstoff.

Der durch meine ganze Abhandlung gehende Gedanke, dass das Fett die Quelle der Acetonkörper ist, muss natürlich auch beim Diabetes nachgeprüft werden. Welche Beziehungen zwischen dem Stickstoffumsatz und der Entstehung der Acetonkörper bestehen, wird erst dann durchsichtig, wenn wir ersehen einmal, wie ein Mehr von per os eingeführten Eiweissstoffen im Diabetes bei sonst gleichbleibender Nahrung wirkt, andererseits wie sich die Acetonkörper und der Ges. N im Harn zu einander verhalten. Die Versuche, in denen neben der vermehrten Eiweisszufuhr eine starke Verminderung

[1]) l. c.

der Kohlenhydrate zur Wirkung kam, sind für unsere Zwecke nicht durchsichtig genug, es kombinieren sich zu viel Faktoren. So stützen sich unsere Anschauungen über die Zulage von Eiweiss bei gleichbleibender Menge von Kohlenhydraten und Fetten nur auf relativ wenige Versuche. Müller[1]) hat nun ausgesprochen, dass beweisender als die Aenderungen in der Fettration der Kost im Diabetes Veränderungen der gereichten Eiweissmengen sind dafür, dass das Fett des Körpers die Quelle der Acetonkörper darstellt. Versuche in dieser Richtung mit Berücksichtigung des Atemacetons stehen noch aus; ergäbe sich, dass die Eiweissmenge ohne Einfluss auf die Grösse der Acetonkörperausscheidung ist, so läge, meint Müller, wieder ein Hinweis auf die Wichtigkeit der Vorgänge im Verdauungstraktus vor. Entsteht beim Diabetes eine Acetonkörpervermehrung nach Fettdarreichung, so wäre damit, nach Müllers Ansicht, über das Verhältnis des zerfallenden Körperfettes zur Acetonkörperbildung nichts entschieden, das Eiweiss in der Nahrung soll nach ihm bei gleichbleibendem Fettgehalt derselben den Umfang der Fettverbrennung im Organismus stark beeinflussen. Gerade das Umgekehrte ist meiner Ansicht nach der Fall, ich glaube kaum für meine Ansicht Lehrbücher zitieren zu müssen; die stickstofffreien Substanzen haben den grössten Einfluss auf die Fettverbrennung im Organismus, und wenn, wie aus meinen Versuchen hervorgeht, die Zulage von Eiweiss zur konstanten Diät an der Acetonkörperausscheidung nichts ändert, so entspricht das nur allen Erwartungen. Es wäre höchstens denkbar, dass aus grossen Eiweissmengen dem Körperfett durch Abspaltung von leicht verbrennbaren Kohlenhydraten ein Schutz erwächst, und das bestätigen auch z. B. Rosenfelds[2]) und meine[3]) Versuche, nach denen sehr gesteigerte Eiweisszufuhr die Acetonurie herabsetzte. Ich könnte einen Versuch v. Engels[4]) hier heranziehen, der bei einem schweren Diabetes durch reine Fleischdiät keine Acetonvermehrung im Harn erzielen konnte. Da aber trotz stark positiven Ausfalls der Acetessigsäurereaktion die Menge der β-Oxybuttersäure nicht bestimmt ist, auch die Acetonmenge in der Atemluft fehlt, so glaube ich, mangelt es diesem Versuch an Beweiskraft. Weintraud[5]) gibt an, dass ein direkter steigernder Einfluss auf die Ausscheidung der Acetonkörper weder vom Eiweiss

[1]) Fortschr. d. Med. Bd. 20. 1902.
[2]) Zentrlbl. f. inn. Med. 1895.
[3]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 38. 1899.
[4]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 20. 1892.
[5]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 34. 1894.

noch von den Kohlenhydraten erwiesen ist. Ich gebe also Müller[1]) vollkommen Recht, wenn er fordert, dass über den Einfluss zur konstanten Diät zugelegten Eiweisses auf die Acetonkörperausscheidung im Diabetes weitere Untersuchungen gemacht werden müssen, aber ich glaube kaum, dass sie mehr zu Tage fördern als Kohlenhydratentziehung und Fettzulage. Nur wenn sie beweisen, dass, wie es auch aus meiner Tabelle herausgelesen werden kann, eine Verminderung der Acetonkörper bei grossen Eiweissmengen eintritt, könnten sie für die Beziehungen der Nährstoffe zur Acetonkörperbildung Geltung haben. Vielleicht lässt sich auch eine Beobachtung von Lüthje[2]), der bei einem Diabetiker nach Verdoppelung seiner Fleischration die Acetessigsäure abnehmen sah, so deuten, dass neben diesem Einfluss des Eiweisses, durch Abspaltung von Kohlenhydraten Acetonkörper vermindernd zu wirken, noch eine Aenderung in der Verbrennung der Acetonkörper eintrat, denn ich hoffe, immer besser zeigen zu können, dass die Verhältnisse beim Diabetes nicht so einfach liegen und dass für die Beurteilung der diabetischen Acetonurie nicht allein der Einfluss von Eiweiss, Kohlenhydraten und Fett, welche dem Organismus zugeführt werden oder verloren gehen, von Bedeutung ist, sondern dass die oxydative Leistung des Organismus grade im Diabetes einen ausschlaggebenden Faktor bildet.

Mit dem Verhältnis des im Harn erscheinenden umgesetzten Eiweisses zu den Acetonkörpern haben sich dagegen viele Autoren befasst. Münzer und Strasser[3]) beobachteten bei einer Diabeteskranken, dass an zwei Bestimmungstagen fast gleiche Mengen von Zucker und Stickstoff ausgeschieden wurden, die Aceton- resp. Aceton- und Acetessigsäureausscheidung betrug jedoch am zweiten Tage ebenso wie das Ammoniak das Fünffache des ersten Tages, ausserdem war am zweiten Tage β-Oxybuttersäure vorhanden, die am ersten Tage fehlte. Dagegen hatte Wright[4]) schon früher festgestellt, dass die N-Ausscheidung mit der des Acetons ziemlich übereinstimmende Schwankungen erfährt. Nach Weintraud[5]) verhielt sich im Nachturin eines Zuckerkranken das Aceton zum Stickstoff wie 1 : 18 im Mittel, im Vormittagsharn wie 1 : 57. Es ist, wie Weintraud meint,

[1]) l. c.

[2]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 39. 1900.

[3]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 32. 1893.

[4]) Crocers research. sholarship lecture. London. 1891. Maly Jahresber. XXI. 1892.

[5]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 34. 1894.

bemerkenswert, dass sowohl absolut als auch relativ im Verhältnis zur Eiweisszersetzung, soweit man deren zeitlichen Ablauf aus der Stickstoffausscheidung beurteilen kann, die Ausscheidung von Aceton, Acetessigsäure und β-Oxybuttersäure in der Zeitperiode am grössten ist, in der keine Speiseaufnahme stattgefunden hat. Die Wirkung der Kohlenhydrate auf die Acetonkörper geht, wie Hirschfeld[1]) zeigte, unabhängig von irgend welcher Beeinflussung des Eiweissumsatzes vor sich und aus seinen zahlreichen Tabellen ist ein Zusammengehen von Stickstoff und Aceton im Harn nicht zu erkennen. „Neuerdings geht die Unabhängigkeit der Acetonausscheidung vom Eiweisszerfall aus einer Untersuchungsreihe hervor, die ich an einem Diabetiker angestellt habe", schreibt Schwarz[2]). Dieser schied bei kohlenhydrathaltiger Kost täglich im Durchschnitt von sieben Tagen 24,8 g N im Harne aus, die Gesamtacetonausscheidung belief sich dabei auf durchschnittlich 2,4 g in 24 Stunden. In einer anschliessenden Kohlenhydratkarenzperiode fanden sich im Mittel von neun Tagen 4,9 g Aceton pro die bei einer N-Ausscheidung von durchschnittlich 24 g. Im ganzen sind also in der zweiten Periode ca. 27 g Aceton mehr produziert worden zu einer Zeit, wo der Eiweisszerfall sogar eine leichte Abnahme aufweist. Magnus Levy[3]) hat berechnet, dass beim schweren Diabetes das zur Zersetzung gelangte Eiweiss nicht ausreicht, die gefundenen Mengen von Acetonkörpern zu bilden, selbst wenn die gesamte theoretisch mögliche Menge der Acetonkörper zur Ausscheidung käme. Er fand bei einem Diabetiker, der nie Eiweiss verloren hatte, täglich 3—6 g Aceton, 20—33 g β-Oxybuttersäure. Am lehrreichsten aber dafür, dass die Ausscheidung der Acetonkörper mit dem Eiweisszerfall in keiner Beziehung steht, ist und bleibt der in seiner Art bislang einzig dastehende Fall Weintrauds[4]), der beweist, dass ein Diabetiker sich in vollständigem Stoffwechsel- und speziell im Stickstoffgleichgewicht befinden kann, während fortgesetzt Aceton, Acetessigsäure und β-Oxybuttersäure ausgeschieden werden.

Auch meine Beobachtung, die ich an einem Diabetiker machte, welcher sich monatelang ausschliesslich von Fleisch, Eiern, Wurst, Käse und Butter nährte, nur täglich 30 g Caseinbrot genoss, dabei keinen Zucker ausschied, wohl aber reichlich Aceton und Acetessigsäure, verdient

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 28. 1895 u. Bd. 31. 1896.
[2]) Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1900.
[3]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 42. 1899.
[4]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 34. 1894.

Erwähnung. Der Gehalt seiner Nahrung an N betrug 30—32 g, über die Menge desselben im Harn zugleich mit der des Acetons in Urin und Atemluft gibt folgende Tabelle Aufschluss.

cand. med. G.

Dat.	Harnmenge	N darin	Gesamtaceton
8. III.	1450	24,1	635 mg
9. „	1320	22,0	648,9 „
10. „	1260	—	764,5 „
11. „	1600	22,0	399,4 „
12. „	1500	23,3	109,5 „
13. „	1480	23,7	94,3 „

Eiweiss der Nahrung und des Körpers können demnach beim Diabetes beträchtliche Wandlungen erfahren, aber eine Abhängigkeit des sich in der Bildung der Acetonkörper dokumentierenden Fettzerfalls lässt sich dabei nach den bisherigen Befunden nicht erweisen, das betonen auch Lüthje[1]) und Rumpf[2]) nach ausgedehnten Stoffwechselversuchen.

IV. Beziehungen zu den Kohlenhydraten.

Der Diabetes liefert uns täglich das Experiment der Kohlenhydratentziehung und der dabei stattfindenden Acetonkörperbildung. Es gilt die Gesetze, denen die Acetonkörperbildung beim Diabetes folgt, noch eingehender festzustellen, vor allem die Fragen zu beantworten: steht die Acetonkörperbildung in einem gewissen Verhältnis zum Verlust von Kohlenhydraten oder wirken andere Ursachen ausser der Inanition an ihrem Zustandekommen? Sind nicht Glykosurie und Acetonurie Folgen gleicher Ursache, ist die mangelhafte Oxydationsfähigkeit bei der Zuckerharnruhr wirklich nur auf die Kohlenhydrate beschränkt oder was viel wahrscheinlicher ist, erstreckt sie sich auch auf die Fette ohne Vermittlung des Kohlenhydratverlustes? Wird es Fälle geben, bei denen mit dem Zucker auch die Acetonurie verschwindet resp. abnimmt, bei denen eine Kohlenhydratentziehung, statt wie sonst Zunahme der Acetonkörper zu veranlassen, eine Abnahme der Acetonurie bewirkt? Ueber diese Fragen wird zunächst eine Kohlenhydratkarenz entscheiden können, aber auch das Studium des Einflusses zugelegter Kohlenhydrate wird

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 43. 1901.
[2]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 45. 1902.

uns wichtige Aufschlüsse geben müssen, vor allem für die Therapie. Man mag die Alkalitherapie so hoch stellen, wie man will, sie bleibt eine symptomatische; kann ich aber verhindern, dass das Leben durch die sich massenhaft bildenden Säuren überhaupt bedroht wird, so ist ein gewaltiger Schritt vorwärts getan. Wir müssen zu diesem Zweck wissen, ob auch beim Diabetes Kohlenhydrate die Acetonurie zum Schwinden bringen, wenn sie ausgenutzt werden, überhaupt wie Kohlenhydrate auf die diabetische Acetonkörperausscheidung wirken.

Wenn wirklich nur der Kohlenhydratausfall die bekannten Erscheinungsweisen des Fettzerfalls im Diabetes auslöst, so müssten wir erwarten, dass gesetzmässige Verhältniszahlen zwischen dem Ausfall von Kohlenhydraten in der Nahrung und der darnach auftretenden Acetonurie beim Gesunden auch ohne weiteres sich auf den Zuckerkranken übertragen lassen. Leider liegen nun aber schon beim normalen in Kohlenhydratinanition befindlichen Menschen die Verhältnisse nicht so, dass ich im voraus die Grösse der Acetonurie aus der Menge der fortgefallenen Kohlenhydrate bestimmen könnte. Wie ich im Kapitel „Inanition" gezeigt habe, spielen individuelle Verhältnisse wie in der ganzen Acetonkörperfrage, so auch bei der Grösse der Acetonurie, mit der eine bestimmte Kohlenhydratkarenz beantwortet wird, eine bislang nicht bestimmbare Rolle. So wird und muss es aller Wahrscheinlichkeit nach doch auch beim Diabetes sein, und eine Vergleichung mit der Wirkung der Kohlenhydratentziehung auf den Gesunden wird dadurch natürlich zur Unmöglichkeit. Dieser Weg ist also nicht gangbar, wir müssen einen andern wählen.

Gr. Gewöhnliche Kost.

Dat.	Menge	Spec. Gew.	Sacch.	mg Aceton in d. Atemluft	mg Aceton im Harn
4. VII.	1980	1023	9,9	—	28,3
5. „	1800	1025	9,0	34,8	26,3
6. „	720	1029	0	35,4	9,1
7. „	840	1028	0	31,2	13,7

Ich bringe zunächst eine Tabelle über Resultate, die ich an einem Diabeteskranken leichtester Art bei gewöhnlicher Diät gewann, sie zeigt, dass ein gewisser Parallelismus zwischen Zucker- und Acetonmenge bestehen kann und, wie ich schon früher betonte, dass die geringen Ausfälle an Kohlenhydraten die Höhe der Acetonurie nicht erklären. Die nachstehende Tabelle zeigt dagegen, dass die

Glykosurie hoch sein kann, während die Acetonurie nur wenig vermehrt ist und dass, als starke Acetonvermehrung eintrat, die Zuckermenge an dieser Steigerung nicht im gleichen Sinn teilnahm.

Lange: Diabetes, mittelschwer.

Dat.	Urinmenge	Sacch. g	mg Aceton	
			Atemluft	Urin
3.	2870	91,8	0	35
4.	2360	85,0	0	33
5.	2570	102,8	0	70
6.	2770	127,4	0	42
7.	3620	181,0	0	68
8.	2425	116,4	0	62
9.	2470	143,3	0	46
10.	1980	86,0	0	140
11.	2850	113,8	23,3	321
12.	2580	118,5	69,6	173
13.	2140	102,7	51,1	132
14.	2670	111,9	0	674

Minkowski[1]) hat schon erörtert, dass die Ausscheidung der β-Oxybuttersaure in keiner Beziehung zur ausgeschiedenen Zuckermenge steht, denn in vielen Fällen mit reichlichem Zuckerverlust fehlt sie. v. Jaksch[2]) schreibt: „Einen Zusammenhang zwischen Zuckerausscheidung und Acetonausscheidung etwa in der Weise, dass parallel einer vermehrten Ausscheidung von Zucker auch eine vermehrte Acetonausscheidung eintritt oder ein Schwinden der Glykosurie bei auftretender Acetonurie habe ich nicht beobachtet, überhaupt macht es mir den Eindruck, als ob bestimmte Beziehungen zwischen Glykosurie und Acetonurie nicht bestehen würden". Und von der Acetessigsäure sagt er: „Was den Zusammenhang zwischen Glykosurie und Diaceturie betrifft, so muss ich betonen, dass die Diaceturie mit der Glykosurie keineswegs parallel geht, sondern zu wiederholten Malen habe ich beobachtet, dass die Diaceturie grade dann äusserst intensiv ist, wenn die Glykosurie weniger ausgesprochen ist und in den Hintergrund tritt." Dieser Ansicht schliesst sich Wolpe[3]) auch

[1]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 18. 1884.
[2]) Ueber Acetonurie und Diaceturie. Berlin 1885.
[3]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 21. 1886.

in Bezug auf die β-Oxybuttersäure an. West[1]) und Wright[2]) fanden ebenfalls keine Beziehung zwischen Zucker und Aceton. Und diese Ansicht gibt auch v. Noorden[3]) wieder. Hirschfeld[4]) erwähnt jedoch von einem Fall: Ebenso wie die Glykosurie nahm auch die Acetonurie allmählich immer zu; ohne dass die Menge der Kohlenhydrate in der Nahrung verringert wird, steigt die Acetonurie in 5 Wochen von 0,1 auf 0,3 g. Wenn man seine Untersuchungsergebnisse betreffs Aceton- und Zuckermenge bei den Fällen leichterer Art mit und ohne Komplikationen aufmerksam durchsieht, kann einem nicht entgehen, dass, während zu Zeiten die Kurven der Acetonurie und Glykosurie entgegengesetzt verlaufen, zu andern Zeiten ein deutlicher Parallelismus unverkennbar ist. Er schliesst demnach auf ein paralleles Verhalten der Acetonurie und Glykosurie, wenn es auch nicht immer nachweisbar ist. „Mit der Besserung der Glykosurie, sagt er, fällt auch die Acetonausscheidung bisweilen auf die geringsten Grenzwerte, welche sonst nur bei Gesunden beobachtet werden." Aus einem Versuch an einer Zuckerkranken, welche bis 200 gr Zucker ausschied, zog ich[5]) den Schluss, dass Zuckermenge und Acetonurie nicht zusammengehen. Auch hier ist wieder der Fall Weintrauds[6]) ganz einzig in seiner Art, der Zuckerkranke schied keinen Zucker, wohl aber Aceton, Acetessigsäure und β-Oxybuttersäure aus (S. a. meinen Versuch S. 112). Wenn also einmal durch bisherige Ergebnisse bewiesen scheint, dass beim schweren Diabetes Zucker- und Acetonkörpermenge in keinem Verhältnis zu einander stehen, so ist der Schluss nicht ohne Berechtigung, „also kann der Ausfall der Kohlenhydrate nicht allein am Zustandekommen der diabetischen Acetonurie schuld sein." Und wenn ferner bei leichter Erkrankung eine zu der Grösse des Zuckerverlustes in keinem Verhältnis stehende mit dem Zucker verschwindende und zu Zeiten mit ihm zunehmende Acetonurie besteht, so kann man sich des Gedankens nicht erwehren, dass die den Gesamtorganismus schädigende Ursache ihren Ausdruck in einer Glykosurie und in einer Acetonurie finden kann.

Wollen wir die Wirkung der Kohlenhydratzufuhr auf die diabetische Acetonkörperbildung exakt verstehen, so müssen wir uns nach der Menge von Kohlenhydraten umsehen, welche bei dem betreffen-

---

[1]) Med. Zentralzeit. 1889, Nr. 7.
[2]) Maly, Jahresber. Bd. 21. 1892.
[3]) Lehrb. d. Path. d. Stoffw. Berlin 1893.
[4]) Zeitschr. f. klin. Med. 31. 1896.
[5]) Zeitschr. f. klin. Med. 38. 1899.
[6]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 34. 1894.

den Diabetiker die Acetonurie in normalen Grenzen hält, etwa zwischen 0,6 und 1,8 cg in 24 Stunden. Ich glaube, dass uns das wohl nur in ganz leichten und seltenen Fällen gelingen wird, dass wir aber auch erst dann imstande sein werden, den Einfluss der zugelegten Kohlenhydrate rein zu erkennen. Hirschfeld, dem das Verdienst gehört, die Bedeutung der Kohlenhydrate für das Entstehen der Acetonkörper sowohl beim normalen Menschen wie beim Diabetes erkannt und durch eingehende Versuche gestützt zu haben, hat als mittlere Menge der Kohlenhydrate in der Nahrung 60—100 g angenommen, und da der Gesunde bei dieser ja immerhin etwas geringen Menge keine Acetonvermehrung zu bekommen scheint, so haben seine Resultate gewiss Bedeutung. Er hat nun leider keine verwertbaren Versuche in der Richtung angestellt, wie ohne Aenderung der Eiweiss- und Fettzufuhr eine langsam erfolgende Zulage von Kohlenhydraten, die eine Erhöhung der Zuckermenge im Harn zur Folge hat, auf die Menge des ausgeschiedenen Acetons wirkt, nachdem die 60—100 g Kohlenhydrate entzogen und die Zuckermengen verschwunden waren. Seine Resultate werden aber eingehend bei der Frage nach dem Einfluss der Kohlenhydratkarenz auf die diabetische Acetonurie berücksichtigt werden müssen.

Die Dissertation von Meyer[1]) enthält jedoch Beobachtungen, die den von mir eben präzisierten Versuchsbedingungen einigermassen entsprechen. Der Diabetiker schied meistens keinen Zucker aus, ich verwerte daher auch nur die Versuchsserien Meyers, in denen an den Tagen vor den Kohlenhydratzulagen kein Zucker ausgeschieden wurde. Es handelt sich allerdings auch um einen schweren Diabetes, und die Verwendbarkeit der Resultate wird dadurch gemindert, dass die Eisenchloridreaktion nach Gerhardt und die Vermehrung des NH_3 die Annahme von β-Oxybuttersäure rechtfertigen, diese aber nicht quantitativ mitbestimmt ist. Sehen wir uns die Resultate der ersten 3 Versuchsserien an, in deren ersten beiden 100 g Glyzerin, dessen Aceton vermindernde Eigenschaft besonders von Hirschfeld[2]) festgestellt ist, einverleibt wurden, so wird eine Andeutung der Eisenchloridreaktion am Tage nach der Glyzerindarreichung angegeben, am selben Tag steigt die NH_3menge, am nächsten noch mehr, und als nun endlich das sehr langsam resorbierbare Glyzerin eine Zuckervermehrung von 2,8 Rechtsdrehung erzeugt, erreicht der Acetonwert die höchste Zahl im ganzen Versuch; freilich war er am Tage der Einverleibung

[1]) In.-Diss. Strassburg 1895.

[2]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 28. 1895.

des Glyzerins von 0,48 und 0,65 g auf 0,37 gesunken. In der 2ten Serie steigt am Tage der Glyzerineinnahme die NH_3-Menge auch am nächsten Tage, an dem gleichen ist die Eisenchloridreaktion etwas stärker, das Aceton erreicht am Tage nach der Einverleibung des Glyzerins den höchsten Wert im Versuch, am selben Tage die Zuckermenge, die 100 g Glyzerin hatten zunächst die Acetonurie von 0,564 auf 0,456 herabgedrückt. 150 g Glyzerin in der 3. Versuchsserie bewirken, dass die Rechtsdrehung von 0 auf 3 steigt am Tage nach der Verabreichung, die Acetonmenge sinkt von 0,79 auf 0,21, die NH_3-Menge steigt auf 1,85, den höchsten Wert im Versuch. In der XI. Serie werden 150 g Milchzucker gegeben, am Tage darauf ist die Eisenchloridreaktion stärker, die Acetonmenge am höchsten im Versuch, am Tage der Milchzuckerzulage sinkt das Aceton von 0,84 auf 0,43 g, die Rechtsdrehung steigt von 0 auf 2,3. Bei der Einverleibung von 100 g Milchzucker war der Zuckerwert nicht auf 0 herabgegangen, ich kann daher den Versuch, da er dann nicht ganz durchsichtig erscheint, nicht verwerten. Ich meine aber, die Kritik der anderen Versuche wird uns etwas misstrauisch gegenüber der Aceton vermindernden Wirkung der Kohlenhydrate beim Diabetes machen. Wenn auch aus den angegebenen Gründen, vorwiegend aus dem, dass die β-Oxybuttersäure nicht mitbestimmt ist, die Versuche Meyers nicht ganz durchsichtig sind, so scheint mir doch sicher, sich mit ihrer Hilfe beweisen zu lassen, dass zu Zeiten im Diabetes ein deutlicher Parallelismus zwischen Zucker und Acetonkörpermenge besteht, der anscheinend zugelegten Kohlenhydraten seine Entstehung verdankt (Sadhiller S. 226).

Sehr lehrreich scheint mir in dieser Beziehung ein von mir angestellter Versuch zu sein. Es handelt sich um einen 56jährigen Mann, der vor 12 Jahren angeblich eine Apoplexie erlitt, deren Symptome vollständig rückgängig wurden; in der Folgezeit klagte er nur ab und an über Schwindel. Nach 4 Jahren suchte er wegen eines Augenleidens die hiesige Augenklinik auf, man stellte eine beginnende Linsentrübung fest und entdeckte 6% Zucker. Auf Befragen erinnerte sich Patient, dass er schon seit 1—2 Jahren viel Durst gespürt und viel habe essen können. Durch Regelung der Diät und Salizylgaben wurde im Laufe eines halben Jahres der Zucker völlig zum Verschwinden gebracht und der Patient schied drei Jahre lang keinen Zucker aus. Nach einem Diätfehler vor vier Jahren trat Störung des Allgemeinbefindens abermals auf, dann wurde der Zucker für drei Jahre wieder zum Verschwinden gebracht, obwohl Patient keine strenge Diät hielt. Vor $^1/_2$ Jahr wieder nach einem Diätfehler

liess sich 1 % Zucker feststellen, seitdem war wohl ab und zu eine schwache Reduktion zu erzeugen, ohne dass der Zucker polarimetrisch nachgewiesen werden konnte. Die Diät war in letzter Zeit, wie aus der Tabelle hervorgeht, keine allzu beschränkte.

Barbier L.

Datum	Menge	Polarisation	Gärung	Reduktion	mg Aceton im Harn	Zulage zur konstanten Diät
27. I.	1950	0	eben positiv	Kein Ausfall	23	0
28. I.	1330	0	eben positiv	Kein Ausfall	13	1 Brötchen 1 Kartoffel
29. I.	1800	0	eben positiv	Kein Ausfall	17	2 Brötchen 2 Kartoffeln 1 St. Zucker
30. I.	1270	0	eben positiv	Kein Ausfall	19	3 Brötchen 3 Kartoffeln 2 St. Zucker
31. I.	1400	0	doppelt so stark	Ausfall	20	3 Brötchen 3 St. Zucker 3 Kartoffeln
1. II.	2000	— 0,2 nach dem Vergären	wie gestern	Ausfall stärker	26	3 Brötchen 3 Kartoffeln 4 St. Zucker
2. II.	1640	— 0,2 nach dem Vergären	wie gestern	Ganze Masse gelb	22	3 Brötchen 5 Kartoffeln 4 St. Zucker
3. II.	1475	Spur. Rechtsdrehung	etwas geringer	Geringer Ausfall	22	3 Brötchen 7 Kartoffeln 8 St. Zucker
4. II.	1600	+ 0,4 = 6,4 g	eben positiv	positiv	46	3 Brötchen 7 Kartoffeln 15 St. Zucker
5. II.	1360	0	eben positiv	Kein Ausfall	16	0

Ausser den Zulagen bestand die Diät wie früher in

morgens 7 Uhr 1 Tasse Kakao, ein Brötchen,
9 „ 1 rohes Ei,
10 „ 115 g Butterbrot, 1 Tasse Bouillon,
mittags 12 „ 150 g Fleisch, 300 g Gemüse, 3 Kartoffeln,
nachm. 4 „ 120 g Brot, 1 Tasse Kaffee,
ab. 7 „ 110 g Wurst, 1 Tasse Kaffee.

Aus der Tabelle geht nun hervor, dass bei der geringen Kohlenhydratkarenz die Acetonmenge im Urin etwas vermehrt war, auch trotz zugelegter Kohlenhydrate immer etwas hoch blieb. An dem einzigen Tage, an dem die Zuckermenge polarimetrisch bestimmbar war und 6,4 g betrug, fand sich wie in den Versuchen Meyers eine starke Vermehrung von Aceton im Harn. Kohlenhydrate führten zu Glykosurie und Acetonurie. Des weiteren legte ich bei einem Patienten grosse Mengen von Kohlenhydraten zu, von dem sein Arzt mitteilte, dass er vor längerer Zeit Ischias hatte, vor ca. zwei Jahren vorübergehend Zucker ausschied, aber seit einem Jahr nicht mehr. Ich gebe die Resultate, welche

Brackmann.

Dat.	Urinmenge	mg Aceton im Harn	mg Aceton in der Atemluft	Sacch.	Bemerkungen
23. II.	900	13,5	—	Fehl. gelbbraun Gärung 6 cm Drehung 0,1	Gewöhnliche Diät s. unten
24. „	1270	13,5	69,6	Fehl. gelbgrün Gärung 1 cm Dreh. kaum vorhand.	Gewöhnliche Diät
		83,1			
25. „	2180	24,0	78,9	Fehl. eben grün Gärung 1 cm Drehung 0	Gewöhnliche Diät
		102,9			
26. „	2850	27,6	68,9	Fehl. wie gestern Gärung 1 cm Drehung 0	Gewöhnliche Diät + 2 Brötchen + 50 g Rohrzucker
		97,2			
27. „	2700	27,5	69,6	Fehl. ebenso Gärung 1 cm Drehung 0	Gewöhnliche Diät + 2 Brötchen + 100 g Rohrzucker
		97,1			
28. „	1850	30,1	96,5	Fehl. ebenso Gärung 1 cm Drehung 0	Wie gestern
		126,6			
1. III.	2000	19,9	64,5	Fehl. geringer Oxydulausfall Gärung 1 cm Dreh. 0	Gewöhnliche Diät + 2 Brötchen + 200 g Rohrzucker
		84,4			
2. „	2000	21,8	65,0	Fehl. eben grün Gärung 1 cm Drehung 0	Gewöhnliche Diät + 2 Brötchen + 200 g Traubenzucker
		86,8			

Diät: 300 g Brötchen, 30 g Butter, 150 g Fleisch, 1 Ei, 100 g Gemüse, 30 g Kartoffeln, 2 1/2 l Milch, 1 1/2 l Bouillon.

ich an dem Kranken gewann, da sie zeigen, dass, wenn es bei einem vielleicht diabetisch Disponierten — es bestand anscheinend am ersten Tage noch eine leichte Glykosurie, Patient litt an periodischen, psychischen Verstimmungen — nicht gelingt, durch Zuckerzulage eine deutliche Zuckerausscheidung zu bewirken, auch die Acetonmenge kaum beeinflusst wird, und weil ich glaube, dass die Vergrösserung des Materials an derartigen Versuchen uns fördern kann.

Patient G. Leichter Diabetes.

Datum	Menge	mg Aceton im Harn	mg Aceton in der Atemluft	Gesamtaceton	Zucker	Bemerkungen
8. III.	1450	412,9	222,1	635	Drehung 0 Reduktion 0 Gärung $1^1/_2$—2 cm	Konstante Eiweissfettdiät + 1 Brötchen
9. „	1320	418,7	230,2	648,9	Drehung 0 Reduktion Fehl. gelbgrün Gärung $1^1/_2$—2 cm	+ 2 Brötchen und 10 g Rohrzucker
10. „	1260	481,3	283,2	764,5	Drehung 0 Fehl. gelbgrün Gärung $2^1/_2$—3 cm	+ 3 Brötchen und 20 g Rohrzucker
11. „	1600	246,6	152,8	399,4	Drehung 0 Geringer Oxydulausfall Gärung 3—$3^1/_2$ cm	+ 4 Brötchen und 40 g Rohrzucker
12. „	1500	40,6	68,9	109,5	Drehung 0 Fehl. gelb Gärung 4—5 cm	+ 5 Brötchen und 60 g Rohrzucker
13. „	1480	41,1	53,2	94,3	Drehung 0 Redukt. stärker Gärung 8 cm	+ 5 Brötchen, 60 g Rohrzucker und 50 g Traubenzucker

Sehr bemerkenswert scheint mir auch der folgende Versuch bei einem Diabetiker, der längere Zeit infolge fast ausschliesslicher Fetteiweisskost keinen Zucker, wohl aber Aceton, Acetessigsäure ausschied. Er genoss durchschnittlich 30 g N und schied davon rund 23 g durch den Harn aus. Ich legte ihm allmählich Kohlenhydrate zu und erzielte dabei zunächst eine Zunahme von Aceton und Acetessigsäure, bis ein plötzliches rapides Sinken bei relativ grosser

Kohlenhydratzulage und ein deutliches Ueberwiegen des Atemluftacetons eintrat. Die Zuckermenge stieg sehr langsam. Wir werden gewiss vorläufig noch nicht zu einer Erklärung aller Vorgänge bei Kohlenhydratzulage im Diabetes kommen, doch glaube ich, dass vorderhand jeder Versuch in dieser Richtung Beachtung verdient.

Die vielen Versuche, welche eine Herabsetzung der Acetonurie zugleich mit einer Steigerung der Glycosurie erzielten, beweisen auf der anderen Seite natürlich aufs beste, dass der beim Diabetes wie in der Kohlenhydratinanition die Wege von der β-Oxybuttersäure zum Aceton nehmende Fettzerfall durch Darreichung verbrennbarer Kohlenhydrate aufgehalten werden kann. Es würde von Bedeutung sein zu prüfen, ob nicht auch eine Kohlenhydratdarreichung, die zu keiner Ausnutzung auch nur eines Teiles derselben führt, auf die Acetonurie vermindernd einwirkt, damit ausgeschlossen werden könnte, dass die blosse Gegenwart der Kohlenhydrate im Darm den Fettstoffwechsel beeinflusst. Wichtig erscheint es mir, noch einmal darauf hinzuweisen, dass die Annahme, neben dem Kohlenhydratverlust bewirke noch ein anderer Faktor die Acetonkörperausscheidung beim Diabetes wie bei Besprechung der anderen Punkte, so auch bei richtiger Würdigung des Einflusses der Kohlenhydrate auf die diabetische Acetonurie immer mehr an Wahrscheinlichkeit gewinnt. Die dies besonders für den Diabetes ohne Zuckerausscheidung wahrscheinlich machenden Versuche, wie die meinigen in Tab. S. 218 u. 221, müssen natürlich wiederholt werden; ich möchte nur vorläufig darauf hingewiesen haben, dass die Annahme, man könne auf dieselbe Ursache, das wäre die Störung der Zelloxydation, Acetonurie und Glycosurie zurückführen, nicht ohne weiteres von der Hand gewiesen werden kann. Wir erkennen ihre Berechtigung sogar bei Zulage von Kohlenhydraten, wenn die Zuckerausscheidung vorher 0 war und der Einfluss einer diabetischen Anlage am ehesten zu erkennen ist.

Dass es sich andererseits bei der schweren diabetischen Acetonkörperausscheidung auch um einen Fettzerfall durch Kohlenhydratmangel handelt, wird meiner Ansicht nach am besten dadurch bewiesen, dass das Verhältnis des Urinacetons zu dem der Atemluft das gleiche ist wie in der Inanition, auch wenn dieselbe durch Fettnahrung beeinflusst ist und dadurch, dass zugeführte Kohlenhydrate das Verhältnis in derselben Weise umkehren können wie in der Inanition. Wie in der Inanition, zumal bei Fettzulage, das Aceton im Urin das der Atemluft übertrifft (siehe den Versuch an mir unter Inanition S. 128 u. f.), so ist wie schon besprochen, auch im schweren Diabetes die Menge des Acetons,

welche die Nieren verlässt, grösser als die, welche durch die Lungen abdunstet. Bei steigender Kohlenhydratzulage nehmen die Mengen im Urin und in der Atemluft ab, aber die im Urin mehr als die in der Atemluft, das zeigt ja mein Versuch auf Seite 221. So sagt auch Schwarz[1]): „Relativ am grössten ist auch beim schweren Diabetes die Beteiligung der Atmung an der Acetonausscheidung während der Perioden von Kohlenhydratzufuhr. In manchen Fällen überwiegt sogar zu dieser Zeit auch beim schweren Diabetes die Atmungs- über die Harnacetonmenge, ein Verhältnis, das dann bei Entziehung der Kohlenhydrate ins Gegenteil umschlägt. In meiner auf Seite 207 (Reichmann) mitgeteilten Tabelle ist nur einmal an zwei Tagen Aceton in der Atemluft aufgetreten, das war am Tage der Zulage von 26 g Glykogen und am darauffolgenden. Dieser Befund kann als Beweis dafür angesehen werden, dass die Beeinflussung des durch Kohlenhydratmangel beim schweren Diabetes hervorgerufenen Fettzerfalls auch stattfindet, wenn die Kohlenhydrate die Umwandlung in Glykogen erfahren haben. Wir erkennen also an der diabetischen Acetonurie insoweit nichts Specifisches, als sie durch Verwendung der Kohlenhydrate statt des zerfallenden Körperfetts beeinflusst wird. So viel über den Einfluss der Zulage von Kohlenhydraten und deren Einfluss auf die diabetische Acetonkörperauscheidung.

Von den Zeiten an, in denen Biermer das Auftreten der Acetessigsäure im Harn des Zuckerkranken hervorrufen konnte durch Entziehung der Kohlenhydrate, ist bis in unsere Tage dies therapeutische Experiment zum Schaden vieler Menschen oft genug wiederholt worden, die Namen der Untersucher dieses Gegenstandes kann ich fortlassen, soweit sie nicht mit andern Absichten, als denen, nur die Zuckermenge zu verkleinern, vorgegangen sind und soweit sie das Aceton und die beiden übrigen Acetonkörper quantitativ festgestellt haben. Liess Hirschfeld[2]) die 60—100 gr Kohlenhydrate, bei denen der Diabetiker mit leichter Erkrankung 10—40 mg Aceton ausschied, weg, so stieg die Acetonurie in 4—5 Tagen rasch auf das Zehnfache und sank schnell wieder, wenn die 60—100 g Kohlenhydrate wieder zugefügt wurden. Ist die Glykosurie so stark, dass von den genossenen Kohlenhydraten etwa die Hälfte als Zucker ausgeschieden wird, so werden nach ihm 50—100 mg Aceton in 24 Stunden entleert, lässt man die Kohlenhydrate fort, so steigt die Acetonurie zu keinen höheren Werten an als bei der ersten Gruppe, aber das Absinken nach Wiederzuführung

[1]) Verhdlgn. d. 18. Kongr. f. inn. Med. 1900.

[2]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 31. 1896.

der Kohlenhydrate erfolgt nicht so rasch. Bei der schweren Diabetesform, die zur Ausscheidung aller genossenen Kohlenhydrate und zur Bildung von Zucker aus Eiweiss führt, erfolgt das Absinken der Acetonurie nach Hinzufügen von Kohlenhydraten ganz langsam. Und dann spricht Hirschfeld es mit aller Deutlichkeit aus, er, der den grossen Einfluss der verloren gehenden Kohlenhydrate so gut studiert und präzisiert hat, dass wir beim Diabetes neben der Glycosurie auch die Acetonurie als charakteristische Stoffwechselstörung anzusehen haben.

Wir werden, wie wir es bisher versucht haben, dem Grunde für dies eigentümliche Verhalten des Diabetikers in Bezug auf die Umsetzung seines Fetts nachzugehen haben und müssen zuerst die Frage beantworten: Ist denn die Herabsetzung der Fähigkeit bei Kohlenhydratkarenz eingetretene Acetonkörperbildung, wenn sie gross geworden ist, durch Kohlenhydratzulage zu beseitigen, etwas dem Diabetes Eigentümliches? Reagiert nicht auch bei der Inanition der gesunde Mensch mit einer Acetonurie von 50 mg leichter auf Kohlenhydrate als der mit 100 mg? Von vornherein liegt es nahe, anzunehmen, dass, wie es schwer hält, bei grossen N-Verlusten durch entsprechend grosse Eiweisszufuhr das Gleichgewicht wieder herzustellen, auch bei grossen Acetonurieen relativ mehr Kohlenhydrate nötig sind, dem Fettzerfall Einhalt zu tun, als bei kleinen. Bei stets gleich bleibenden Mengen von Eiweiss und Fett in der Nahrung wird trotz gleichen Ausfalls an Kohlenhydraten die Acetonurie, Diaceturie, die Ausscheidung von β-Oxybuttersäure immer grösser, bis der gesunde Organismus ein Halt gebietet und sich, wie wir sagen, einstellt. Nicht der Mangel an Kohlenhydraten bestimmt hier die Grösse der Acetonkörperbildung, sondern der Zustand der Zellen, ihre Lebensenergie, ihre oxydativen Leistungen. Wenn wir beim Diabetes eine reine Kohlenhydratinanition hätten, so müssten sich diese Verhältnisse auf den Zuckerkranken ohne weiteres übertragen lassen. Das geht aber in keiner Weise. Die Menge der verloren gehenden Kohlenhydrate gibt den Ausschlag für die Grösse der Acetonkörperbildung auch bei ihm nicht, das hat er mit den im Kohlenhydratmangel befindlichen normalen Menschen überein, seine Oxydationsenergie aber ist nicht imstande, den Zerfall seines Fettes, die Bildung von β-Oxybuttersäure, Acetessigsäure und Aceton zu beherrschen. Wenn wir somit nicht zustimmen können denen, die das Spezifische der diabetischen Acetonkörperausscheidung in dem Verlust der Kohlenhydratverwertung sehen, so ist damit auch gesagt, dass eine Oxydationsstörung, wie wir sie

immer besser und immer eindrucksvoller hoffen nachweisen zu können, mit dem Kohlenhydratmangel in unmittelbarem Zusammenhang nicht stehen kann. Bekanntlich hat Nasse[1]) beim Abbau der Fette im Organismus eine sekundäre Oxydation wahrscheinlich gemacht und es ist ebenfalls von Weintraud[2]) die Möglichkeit in Erwägung gezogen, dass beim Abbau des Kohlenhydratmoleküls eine Aktivierung von Sauerstoff für diese Oxydation stattfinden könne. Wir kamen im Kapitel „Oxydation" eingehender auf diesen Gegenstand, wollen daher an dieser Stelle, wo wir von dem Einfluss der Kohlenhydrate auf die diabetische Acetonurie sprechen, nur darauf hinweisen, dass infolge der eben wiedergegebenen Erwägungen die Oxydationsstörungen des Diabetikers nicht durch den Kohlenhydratmangel allein hervorgerufen sein können, dass sie ein mehr selbständiges Moment bilden.

Was nun aber das Auffallendste an der Wirkung der Kohlenhydrate auf die diabetische Acetonkörperausscheidung ist und was mit dem Wesen derselben unvereinbar erscheinen muss, wenn man nur die Idee der Herabsetzung des Fettzerfalls durch ausnutzbare Kohlenhydrate im Auge hat, wenn wir uns vorstellen, dass Kohlenhydrate auf das Fett des Diabetikers wirken, ohne dass der Oxydationskraft der Zellen des gesamten Organismus eine Rolle zugewiesen wird, sind die Beobachtungen, in denen durch Kohlenhydratkarenz beim Diabetes nicht allein eine Abnahme der Glykosurie, sondern auch eine erhebliche Verminderung der Acetonurie zu verzeichnen war. Solche Beobachtungen liegen nicht nur aus neuester Zeit vor, denn schon Fleischer[3]) sah bei absoluter Fleischkost die Eisenchloridreaktion verschwinden. v. Jaksch[4]) beobachtete, dass Diaceturie unter strenger Fleischkost schwand, auch Wolpe[5]) berichtet, dass bei rein animaler Kost die Acetonkörperausscheidung wieder abnimmt. Weintraud[2]) stellt fest, dass bei einem Diabetiker die Zufuhr von Nahrung, selbst wenn sie nur aus Fleisch und Fett besteht, die Acetonausscheidung herabsetzt. Sandmeyer[6]) erwähnt einen Fall, bei dem während Eiweissfettdiät die Menge der β-Oxybuttersäure mit sinkender Zuckerausscheidung abnahm. So selten diese Angaben sich bis jetzt finden, ist doch zu hoffen, dass weitere Nach-

[1]) Pflügers Arch. Bd. 41.
[2]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 34, 1894.
[3]) Deutsch. med. Woch. 1879.
[4]) Ueber Acetonurie u. Diacet. Berlin. 1885.
[5]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 21, 1886.
[6]) Klinische Erfahrungen über Diabetes mell. E. Külz. Jena 1899.

forschungen beim Diabetiker mit Kohlenhydratkarenz dieselben vermehren werden, zumal Schwarz[1]) wieder auf derartige Beobachtungen aufmerksam gemacht hat. Schwarz sah nämlich bei sechs untersuchten Fällen von schwerem Diabetes vier auf die Entziehung der Kohlenhydrate mit einer Zunahme des Acetons im Urin und der Atemluft antworten und zwar war im Gegensatze zum Gesunden und zum leicht erkrankten Diabetiker der prozentische Anstieg im Harn geringer als in der Atemluft. Bei den beiden anderen aber folgte der Entziehung der Kohlenhydrate nicht nur die Abnahme des Zuckers, sondern auch die der Gesamtacetonausscheidung. In einem Fall betrug bei Kohlenhydratzufuhr während 8 Tagen in 24 Stunden die Gesamtacetonausscheidung durchschnittlich 1,6 g, bei Kohlenhydratkarenz während der folgenden 11 Tage 0,7, die Zuckermenge war von 760 g auf ca. 20 am Tage gesunken. Im zweiten Fall nahm der Zucker bei Kohlenhydratenthaltung um 400 g ab, und trotzdem betrug der Durchschnittwert der Gesamtacetonausscheidung in der viertägigen Kohlenhydratperiode 0,6, während des Wegfalls der Kohlenhydrate 0,5 pro die. Müller[2]) hat mit Elischer einen schweren Diabetesfall untersucht, der in einer neuntägigen Vorperiode ohne Kohlenhydrate täglich im Mittel 36,5 g Zucker und 1,9 g Gesamtaceton ausschied. In den darauf folgenden 5 Tagen wurden 50—100 g Weissbrot zugelegt, dabei stieg die Glykosurie auf 82 g, das Aceton auf 4,5 pro die. Nun wurde das Weissbrot wieder entzogen, der Zucker sank in dieser dreitägigen Nachperiode auf 69 g im Mittel, das Aceton auf 1,8 pro die. Während Schwarz an eine Erklärung der uns nach dem Vorhergehenden nicht besonders befremdlich erscheinenden Verhältnisse nicht herangeht, wagt es Müller; er vermutet, dass bei den schweren Diabetesformen unter Kohlenhydratabstinenz der Umsatz des in den Säften zirkulierenden Zuckers verbessert, also der Kohlenhydratumsatz in Wirklichkeit gesteigert und zur Acetonkörperverminderung verwandt wird. Ich glaube, dass der Annahme einer durch die Kohlenhydratabstinenz gebesserten Fähigkeit Kohlenhydrate zu verwerten, die Tatsache in dem Versuche Müllers entgegensteht, dass in der Vorperiode bei Kohlenhydratausfall nur 36,5 g Zucker verloren gingen, in der Nachperiode, als das zugelegte Weissbrot wegblieb, aber 69 g. Ich erkläre mir die Resultate von Schwarz so, dass die Fähigkeit Fette zu verbrennen dem Diabetiker ebenso wieder werden kann wie

[1]) Verhdlgn. d. 18. Kongr. f. inn. Med. 1900.
[2]) Fortschr. d. Med. 1902. Nro. 16.

die, die Kohlenhydrate umzusetzen, ohne dass wir bis jetzt alle Ursachen dafür angeben können. Dass die Kohlenhydratentziehung diese Fähigkeit in Bezug auf die Kohlenhydrate zurückgeben kann, wissen wir; auch ein Hungertag kann das Umsetzungsvermögen bessern. So wird es auch für die Fette eine Reparation der Zelloxydation geben, wir wissen, dass ohne unser Zutun Aceton und Acetessigsäure bei Inanition und Diabetes plötzlich verschwinden, dass auch die Gewöhnung hier eine Rolle spielen kann. So sagt v. Noorden[1]): „Ausdrücklich möchte ich der Ansicht entgegentreten, als ob Ausschluss der Kohlenhydrate immer der Acetonurie Vorschub leiste. Dies ist im Beginn einer strengen Diätkur freilich oft der Fall, nach kurzem aber sieht man bei vielen Kranken die Acetonurie sich wieder vermindern. So schied ein Patient im Anfang der strengen Diät 4,5 g Aceton aus, nach dreiwöchentlicher strenger Diätkur waren die Werte auf 1 g und weniger gesunken." Die bis jetzt gewonnenen Erfahrungen, dass Zucker und Aceton sich zugleich verlieren können, dass ein gewisser Parallelismus zwischen Glykosurie und Acetonurie unverkennbar ist, dass Kohlenhydratzulage Glykosurie und Acetonurie verschlechtern kann, dass der Verlust an Kohlenhydraten die diabetische Acetonurie in manchen Fällen zugleich mit der Glykosurie herabdrückt, müssen zu der Erkenntnis hinleiten, dass eine gemeinsame Ursache es dem Organismus des Diabetikers unmöglich macht, Traubenzucker und Fette ihren Endprodukten zuzuführen. Die Vermehrung des Acetons gleichzeitig mit dem Auftreten des Zuckers im Harn bei ganz leichten Fällen muss den Gedanken nahe legen, dass die Störung in beiden Richtungen ziemlich zugleich auftritt, und dass der Verlust der Kohlenhydrate, wie ich das auch bei der Narkoseacetonurie feststellte, das auslösende und zugleich stark verschlimmernde Moment für die diabetische Acetonurie abgeben wird. Ich stehe damit im Gegensatz zu Hirschfeld[2]), Külz[3]), Naunyn[4]) und Magnus-Levy[5]), die alle wichtigsten Störungen des Diabetes mellitus auf die Unfähigkeit des Organismus das Kohlenhydratmolekül normal zu verwerten zurückführen. Freilich bedürfen wir noch einer eingehenderen Untersuchung aller dieser Verhältnisse, die vorhandenen Befunde aber lassen kaum eine andere Deutung als die angegebene zu.

---

[1]) Die Zuckerkrankheit. Berlin 1898.
[2]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 31. 1896.
[3]) Klin. Erfahr. über diab. mell. Jena. 1899.
[4]) Nothnagel, Spez. Path. u. Ther. Wien. 1900.
[5]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 42. 1899.

V. Beziehungen zum Fett.

Soviel über den Einfluss der Kohlenhydrate auf die diabetische Acetonkörperausscheidung, wir kommen jetzt zum Studium der Beziehungen zwischen Fett und Entstehung von Aceton, Acetessigsäure und β-Oxybuttersäure bei der Zuckerharnruhr. Ich[1]) war der erste, der sich mit diesem Gegenstande zielbewusst beschäftigte und der den vermehrenden Einfluss der Fettnahrung feststellen konnte; meine positiven Ergebnisse sind später von Schwarz[2]) bestätigt worden. Während aber meine Versuche ergaben, dass die Verfütterung von 100 g Oel beim mittelschweren Diabetes nicht immer von Acetonvermehrung im Harn gefolgt war, fielen die von Schwarz unternommenen, durch Fettdarreichung an Diabetiker Acetonvermehrung zu erzeugen, immer positiv aus, während von drei Gesunden zwei nach Aufnahme grosser Mengen Fett keine erhöhte Acetonausscheidung aufwiesen. Man muss bei Beurteilung dieser Unterschiede natürlich sofort daran denken, dass verschiedene Verwertung von Kohlenhydraten hier eine Rolle spiele. Dem widerspricht die Angabe von Schwarz[3]), dass die Acetonvermehrung beim schweren Diabetes auftrat, ganz gleich, ob Kohlenhydratkarenz bestand oder nicht. Dann könnte für den negativen Ausfall meiner Versuche an derselben Patientin, bei der zu anderer Zeit eine deutliche Vermehrung erzielt wurde, die Schwere des Falles verantwortlich gemacht werden. Schwarz verzeichnet in dieser Hinsicht die sehr bemerkenswerte Angabe, dass ein um so grösserer Teil des per os zugeführten Fettes in Aceton umgesetzt wurde, je grösser schon vorher die Acetonausscheidung war, d. h. also nach unserer Ansicht, je mehr die Körperzellen die Fähigkeit Fett völlig zu verbrennen verloren hatten. Sehr schön illustriert dasselbe Phänomen für die Inanition mein Versuch S. 128, 129, 130. Bei der Patientin, an der ich meine Versuche anstellte, handelte es sich um mittelschweren Diabetes und Fettleibigkeit, die Legalsche Reaktion war nur schwach positiv, die Gerhardtsche negativ. Es wäre denkbar, dass diese Patientin den Gesunden, die Schwarz untersuchte, zu Zeiten glich, und dass sie wie diese noch imstande war, grosse Fettmengen in ihre Endprodukte überzuführen. Loeb[4]) hat beim schweren Diabetes die enorme Abhängigkeit der Oxybuttersäure-

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 38. 1899.
[2]) Verhdlg. d. 18. Kongr. f. inn. Med. 1900.
[3]) l. c.
[4]) Zentrlbl. f. Stoffw. u. Verd.-Krkh. 1902.

ausscheidung von der Fettzufuhr festgestellt, er spricht geradezu von einem Parallelismus. Auch Hesse[1]) konnte durch Fettzulage eine starke Zunahme der Aceton- und Acetessigsäurereaktion im Harn eines Diabetikers erzeugen.

Warum ist nun diese Acetonkörpervermehrung, welche durch Fettzulage beim Diabetes zu erzielen ist, von früheren Untersuchern übersehen worden? Weintraud[2]) schreibt, dass er von Fettzulagen niemals eine Vermehrung der Acetonurie sah, die Dissertation Meyers enthält keine diesbezüglichen Versuche. Wenn man, sagt Rosenfeld[3]), durch gleichzeitige Fettdarreichung noch so sehr an Organeiweiss spart, so bleibt die Acetonurie doch bestehen. Nur die herrschende Idee, dass im Eiweiss die Quelle des Acetons liege, die von Rosenfeld dahin modifiziert war, dass die Acetonurie eine Funktion des Zerfalles mittlerer Eiweissmengen sei, konnte dazu führen, dass der Einfluss des Fettes in der Nahrung übersehen wurde. Wenn Rosenfeld[3]) den vermindernden Einfluss der Kohlenhydrate anerkennt, und findet, dass grosse Gaben von Fett, auch wenn sie noch so sehr den Eiweissstoffwechsel einschränken, keine Verminderung der Acetonurie bewirken, so lag es nahe, die vermehrende Wirkung der Fette zu vermuten. Bei Hirschfeld[4]) finden wir Stoffwechseluntersuchungen an Diabetikern, die für die Vermehrung des Acetons im Harn bei grösserer Fettzufuhr verwertet werden können. Der Diabetiker R. in Versuch 2 scheidet bei 126 g Eiweiss und 185 g Fett im Mittel 0,175 g Aceton an vier Tagen aus, dann bekommt er in den nächsten fünf Tagen 164 g Eiweiss und 203 g Fett, und die Acetonmenge im Harn beträgt durchschnittlich 0,316. Da Hirschfeld nur die Störung des Kohlenhydratstoffwechsels beim Diabetes als Ursache der Acetonurie ansieht, die Kohlenhydratzufuhr aber in beiden Versuchsreihen 0 betrug, so lag es nahe, neben dem Kohlenhydratmangel eine andere steigernde Ursache der vermehrten Acetonausscheidung anzunehmen. Wenn Hirschfeld dem Eiweissstoffwechsel für das Zustandekommen der Acetonurie keine Bedeutung beilegte, war die Vermutung, dass Fette eine diabetische Acetonurie steigern können, keine fernliegende.

Nachdem nun die Autoren, welche sich in letzter Zeit mit Stoffwechseluntersuchungen beim Diabetes beschäftigt haben, ich nenne

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 45. 1902.
[2]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 34. 1894.
[3]) Zentrlbl. f. inn. Med. 1895.
[4]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 31. 1896.

Magnus-Levy[1]), Zaudy[2]), Hesse[3]), Rumpf[4]), Mohr und Loeb[5]), Pavy[6]) der Anschauung beigetreten sind, dass die diabetische Acetonkörperbildung ihren Ursprung dem Fettzerfall verdankt, ist es von grosser Bedeutung, für die Therapie der diabetischen Acetonkörperausscheidung zu entscheiden, wie gross die Acetonvermehrung im Diabetes bei Fettzulage in der Kost wird. Gemäss unsern Anschauungen über die Mitwirkung der Oxydationsenergie am Zustandekommen der Acetonkörperausscheidung des Zuckerkranken wird sich ein bestimmtes Verhältnis zwischen Fettaufnahme und Acetonvermehrung natürlich nicht finden lassen, wie es ja auch von Schwarz[7]) betont ist. Immerhin ist es von Interesse, die Angaben von Schwarz zu bringen und die höchste Acetonausscheidung nach grossen Fettzulagen zu gemischter Kost beim schweren Diabetes festzustellen. Nach einmaliger Verabreichung von 330 g Fett überstieg die Acetonausscheidung das Mittel am ersten Tage um 4,2 g, am zweiten um 2,5, am dritten um 1,7, am vierten um 1,4. Wir erkennen auch hier die ausserordentlich protrahierte Wirkung der Fettnahrung. Weiter bewirkten nach Schwarz[7]) zugelegte 200 g Rindsfett einen Anstieg der Gesamtacetonausscheidung von 1,06 g auf 2,03, und am nächsten Tage auf 2,39. Im Anschluss an diesen durch drei Tage fortgesetzten Genuss von 200 g Rindsfett sah Schwarz ein Coma dyspnoicum ausbrechen, und er will die Möglichkeit eines Zusammenhanges nicht von der Hand weisen; 200 g Speck steigerten die Acetonmenge von 0,85 g auf 2,23. Wichtige Schlüsse aus diesen Angaben zu ziehen halte ich deswegen für bedenklich, weil β-Oxybuttersäure ausgeschieden, aber nicht mitbestimmt wurde. Auf das Verhältnis des Atemluftacetons zu dem des Harns nach Fettzulage beim Diabetes ist Schwarz nicht näher eingegangen, wohl aber Loeb[5]), der eine deutliche Verminderung des Atemluftacetons bei Fettzulage feststellen konnte. Mir steht in dieser Beziehung ein Versuch zu Gebote, demzufolge es so scheint, als ob die Fettzulage vom schwererkrankten Diabetiker mit viel stärkerer Acetonkörpervermehrung besonders im Harn beantwortet wird als vom leichterkrankten und vom Gesunden, auch bei gemischter Kost. Freilich kann ich in diesem Fall die

[1]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 42. 1899.
[2]) D. Arch. f. klin. Med. 70. 1900.
[3]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 45. 1902.
[4]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 45. 1902.
[5]) Zentrlbl. f. Stoffw. u. Verdkrkh. 1902.
[6]) Verhdlgn. des 18. Kongr. f. inn. Med. 1900.
[6]) The Lancet 1902.
[7]) Prag. med. Woch. 26. 1901.

Wirkung eines schweren psychischen Traumas nicht ausschliessen, das den Patienten am zweiten Tage der Darreichung von 100 g Butterfett traf. Der 45jährige Kaufmann T. aus G. klagte bei der Aufnahme in die Klinik am 29. IV. 03 über seit fünf Wochen bestehenden Durst, Uebelkeit und Appetitlosigkeit. Bei der Aufnahme bot Patient das Bild einer ausgesprochenen Phthise mit zahlreichen Bazillen und atypischem Fieber, Nephritis, und zugleich enthielten 3600 ccm Harn 151,2 g Zucker und deutlich Aceton und Acetessigsäure nach der Legalschen und Arnoldschen Reaktion. Er bekam gemischte Kost, täglich 50 g Himbeersaft und 40 g Na bicarbonicum, die Diät bestand aus 250 g Fleisch, 300 g Brot, 30 g Kartoffeln, 70 g Zucker, 250 g Gemüse, 100 g Kompott, 640 ccm Kaffee, 300 ccm Milch, 400 ccm Suppe, 400 ccm Tee, 50 g Butter. Neun Tage nach der Aufnahme wurde Patient fieberfrei, die Menge des Sputums nahm ab, der Katarrh ging zurück, Patient fühlte sich wohl. Drei Tage nach der Entfieberung verschwanden Aceton- und Acetessigsäurereaktion aus dem Harn, die Zuckermenge erfuhr während der ganzen Zeit keine wesentliche Aenderung, sie betrug 78,8—166,4 g. Drei Tage, nachdem die Acetonkörper verschwunden waren, begann ich meinen Versuch und legte für zwei Tage 50 g Butterfett zu, am dritten 100 g. Am zweiten Tage des Versuchs sollte Patient von seinen sehr erregten Angehörigen abgeholt werden, er weigerte sich mitzugehen und schickte seine Angehörigen fort; als sie fort waren, fühlte er sich sehr müde. Am Abend des dritten Tages wurde er benommen, der Puls sehr frequent, Pat. klagte über Mattigkeit, stand nachts auf, genoss am dritten Tage weniger und zwar 100 g Fleisch, 80 g Brot. 70 g Gemüse. Am vierten Tage nachmittags 4 Uhr wurde er fortgeholt, zu Hause nahm das Coma zu und der Patient starb nach drei Tagen im Coma.

Am zweiten Tage der Verabreichung von 50 g Butterfett mehr treten Legals und Arnolds Reaktion im Harn auf, am ersten Tage überwiegt noch etwas das Aceton in der Atemluft, an den folgenden steigen die Mengen im Urin gewaltig an, auch die Menge der β-Oxybuttersäure wächst. Nimmt man an, dass die Urinmenge am letzten Tage auch etwa 3 l betragen hat, so bekommen wir 3 g β-Oxybuttersäure und 1990 mg Aceton, Aceton und Acetessigsäure nahmen nicht mehr zu, dagegen stark die β-Oxybuttersäure, die Zuckermenge sinkt. Das sind Zeichen des Comas (s. S. 250).

Ganz anders wirkt eine grössere Fettzulage (100 g Butter) in einem weiteren Fall von Diabetes an 2 Tagen bei konstanter Diät.

Tolle.

Dat.	Harnmenge	Reaktionen	mg Aceton in der Atemluft	mg Aceton im Urin	Gesamtmenge	β-Oxybutters.	Sacch.
14. V.	3000	Legal — Arnold —	296,9	253,8	550,7	—	180
15. „	2675	Leg. mässig Arn. positiv	682,7	1673,7	2356,4	0,99	160,5
16. „	3100	Leg. mässig Arn. positiv	892,3	1905	2797,3	1,2	192
17. „	1300		—	862,4	—	1,3	70,2
in 24 Stunden	3000?			1990?		3,0?	162?

Die Vermehrung des Acetons und der Acetessigsäure ist wesentlich geringer, am zweiten Tage nach den beiden Fetttagen waren die Werte im Urin wieder dieselben wie vor dem Versuch; die der Atemluft sind noch gesteigert.

Jak. Diab.

Datum und Bemerkungen	Harnmenge	Sacch.	mg Aceton im Urin	mg Aceton in der Atemluft	
24. VI. Konst. Diät	1980	86,9	92,8	76,8	169,6
25. VI.	2200	92,4	56,4	62,4	118,8
26. VI. + 100 g Fett	1600	95,6	146.	62,4	208,4
27. VI. + 100 g Fett	1950	85,8	144,3	199,2	343,5
28. VI. Konst. Diät	1540	89,3	127,4	62,4	189,8
29. VI. Konst. Diät	1750	101,5	57,1	102,1	159,2

So hat es den Anschein, dass an der Fleischfettkost das Gefährliche für den Zuckerkranken nicht nur der Ausfall von Kohlenhydraten, sondern vielleicht mehr die Zulage grosser Fettmengen ist, dass je schwerer der Diabetes ist, desto stärker die Vermehrung der Acetonkörper nach Fettgenuss ausfällt, und dass im Anschluss an Fettzulage beim schweren Diabetes Coma eintreten kann.

VI. Herabsetzung der Oxydationsfähigkeit für Acetonkörper im Diabetes.

Es geht aus dem, was wir bislang über die Beziehungen zwischen Acetonkörpern einerseits und Eiweiss, Kohlenhydraten und Fett andererseits beigebracht haben, hervor, dass eine ganz direkte Beziehung eigentlich nicht einmal zwischen Fett und Acetonurie besteht, dass Kohlenhydrate vermindernd und vermehrend wirken können, dass zwischen Eiweiss- und Fettzersetzung eine Abhängigkeit nicht zu finden ist, dass auch nach Fettzulagen die Acetonurie ausbleiben kann. Unweigerlich müssen wir daher eingestehen, dass mit dem Studium der bestehenden Beziehungen zwischen dem Fettzerfall, wie er durch Fettzufuhr und Kohlenhydratentziehung verstärkt, durch Kohlenhydratzulage vermindert wird, und der Acetonkörperausscheidung die Verhältnisse beim Diabetes keineswegs geklärt sind, dass wichtiger und entscheidender für die Bildung der Acetonkörper im Organismus des Zuckerkranken die Oxydationsenergie desselben ist. Sie bewirkt es, dass bei unseren Versuchen, die diabetische Acetonurie durch Kohlenhydrate und Fette zu beeinflussen, oft Resultate gefördert werden, die unseren Erwartungen direkt entgegengesetzt sind, die uns dazu drängen, in Glykosurie und Acetonurie etwas Gemeinsames zu suchen, etwas, was das Zustandekommen beider erklärt. Sind die Acetonkörper den Endprodukten noch fernstehende Umsetzungsprodukte des Fettes, wie der Traubenzucker ein solches der Kohlenhydrate ist, so liegt es nahe, das unbekannte Etwas in einer Verminderung der oxydativen Leistung des Gesamtorganismus zu suchen.

Es ist begreiflich, dass, wenn wir ein herabgesetztes Oxydationsvermögen nur für diese Körper nachweisen wollen, wir zunächst nicht etwa andere Substanzen zur Prüfung der oxydativen Leistung verwenden, sondern danach streben müssen, β-Oxybuttersäure dem diabetischen Organismus einzuverleiben und eine Acetonvermehrung in Atemluft und Harn zu finden. Es ist selbstverständlich hier nicht der Ort, über das Wesen dieser Vorgänge Näheres zu bringen, die

Möglichkeit einer Herabsetzung der oxydativen Leistung, liege sie nun in einer Schädigung der Zellen, speziell des Eiweissmoleküls oder in der von Fermenten, zu diskutieren. Wir müssen zunächst Tatsachen sammeln, welche die gesamte Zelltätigkeit des diabetischen Organismus als eine, wenn auch vorläufig nur für bestimmte Körper, minderwertige charakterisieren, und uns dann nach Erklärungen umsehen. Ich möchte nur zu bedenken geben, dass bei Anstellung unserer Versuche im obengenannten Sinne die Verhältnisse weit einfacher sich gestalten, als wenn wir die Abnahme der oxydativen Energie z. B. an einer Abnahme der CO_2 messen wollen. Denn an der Grösse der ausgeschiedenen Kohlensäure beteiligen sich zu viele Faktoren, einer Abnahme derselben durch Inanition könnte ein extrem vermehrter Fettzerfall mit Säurebildung entgegenwirken; die Leistung des Protoplasmas kann eine geringe sein, ohne dass am respiratorischen Quotienten Aenderungen zu erkennen sind.

Welche Versuche liegen nun bislang vor, die uns über die Oxydation der Acetonkörper im Diabetes Auskunft geben? Sie sind eigentlich im Hinblick auf die Bedeutung des Gegenstandes recht spärlich. Minkowski[1]) sah nach Darreichung von Oxybuttersäure beim diabetischen Hund nach Pankreasexstirpation neben unzersetzter β-Oxybuttersäure Aceton und Acetessigsäure im Harn auftreten. Weintraud[2]) hat festgestellt, dass Einführung von 10 g inaktiver β-Oxybuttersäure bei einem Diabetiker, der selbst andauernd Aceton, Acetessigsäure und β-Oxybuttersäure ausschied, ohne jeden Einfluss auf die Acetonurie ist. Gegen die Verwertung dieser wie anderer Versuche lassen sich verschiedene Einwände machen, es könnten z. B. die kleinen Dosen von einer nicht drehenden Säure per os schuld an diesem negativen Resultat sein. Meyer[3]) verabreichte einem schwer erkrankten Diabetiker 10 g optisch inaktiver β-Oxybuttersäure und dieser schied an dem Tage die grösste Acetonmenge in der ganzen Versuchsserie XIII aus. Die Steigerung der Acetonurie hielt eine Zeitlang an. Ebenfalls in Serie VIII lässt sich unter gleichen Versuchsbedingungen eine, wenn auch geringe Steigerung erkennen. Sternberg[4]) hat bei einem schweren Diabetes mit Acetessigsäure im Harn an 3 Tagen je 5 g, an 2 je 10 g β-Oxybuttersäure per os gegeben, und da

[1]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 31. 1893.
[2]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 34. 1894.
[3]) Diss. Strassburg, 1895.
[4]) Virch. Arch. Bd. 152. 1898.

die Oxydationsprodukte der Oxybuttersäure nicht vermehrt waren, geschlossen, dass der Diabetiker die Oxybuttersäure vollständig verbrannt hat. Ich halte die Gabe von so kleinen Dosen, zumal per os, nicht für recht geeignet, glaube auch, dass derartige Versuche am besten an ganz leichten Fällen angestellt werden, bei denen eine etwaige Acetonvermehrung in Atemluft und Harn besser zu erkennen ist. Magnus Levy[1]) gab einem Patienten mit leichtem Diabetes in 3 Stunden 20 g käuflicher Säure, ohne dass sein portionsweise untersuchter Harn Aceton, Acetessigsäure und β-Oxybuttersäure aufwies, auch änderte sich die Alkalescenz des Blutes nicht. Weiter hat Rumpf[2]) versucht durch grosse Dosen von buttersaurem Natron bei Diabetikern Oxybuttersäureausscheidung zu erzielen und fand eine Zunahme der Linksdrehung von 0,08 und 0,1 auf 0,2 und 0,24; die Zufuhr grosser Mengen von Buttersäure hat also eine Vermehrung der linksdrehenden β-Oxybuttersäure um einige Gramm bewirkt. Schwarz[3]) hat einem Hunde, der in einem früheren Versuche 10 g acetessigsaures Natron bewältigt hatte, nach Entfernung des Pankreas die gleiche Menge einverleibt und ein Plus von 213 mg Aceton in Harn und Atemluft und bei einem andern Tier nach 6 g acetessigsauren Natrons 358 mg Aceton mehr als am Tage darauf gefunden. Bei Diabetikern hat v. Jaksch[4]) weder durch die Darreichung von Aceton in grosser Menge (20 g pro die), noch durch die von acetessigsaurem Natron eine bereits bestehende Diaceturie irgendwie beeinflussen oder eine solche hervorrufen können. Naunyn[5]) glaubt auch nach eigenen Versuchen, dass bei Diabetikern, die selbst β-Oxybuttersäure ausscheiden, diese Säure, wenn sie in Dosen von 15—20 g eingegeben wird, der Ueberführung in CO_2 unterliegt; während der Mensch mit schwerem Diabetes der in seinen Zellen gebildeten, linksdrehenden β-Oxybuttersäure machtlos gegenübersteht, kann er die einem andern Menschen entstammende völlig oxydieren. Naunyn sucht den Grund für dies eigentümliche Verhalten darin, dass die Säure, wenn wir sie dem Diabetiker einverleiben, zwei Kapillarsysteme zu passieren hat, das des Darmes und der Leber, bei subkutaner Injektion nur das Lymphkapillarsystem. Ganz überzeugt scheint aber auch Naunyn nicht von der Tatsache zu sein, dass

[1]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 42. 1899.
[2]) Külz. Beitr. z. Diab. mell. Jena 1899.
[3]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 40. 1898.
[4]) Ueber Acetonurie u. Diaceturie. Berlin, 1885.
[5]) Nothnagel, Spez. Path. u. Ther. Bd. VII.

wirklich der Zuckerkranke ebenso wie ein Gesunder β-Oxybuttersäure zu verbrennen vermag, denn er fährt fort: „Wenn aber wirklich hier eine Oxydationsstörung als Ursache der unvollständigen Zersetzung der Oxybuttersäure zu Kohlensäure vorliegt" u. s. w. Ich schliesse mich seinen Zweifeln völlig an, mir scheinen die exakten Versuche bislang noch zu gering an Zahl und die Versuchsanordnung in manchen nicht einwandsfrei genug, um an ihrer Hand eine so bedeutungsvolle Frage entscheiden zu können. Im Kapitel „Die Oxydation der Acetonkörper" bin ich näher auf die in dieser Richtung angestellten Versuche eingegangen.

Ich habe mir für meine Versuche das β-oxybuttersaure Natron rein dargestellt, 5 g davon in 100 ccm sterilen Wassers gelöst und diese Lösung zwei Gesunden, einem sehr leicht erkrankten Diabetiker und einem schwer kranken unter die Haut laufen lassen. An der Injektionsstelle trat konstant eine ziemlich ausgebreitete Rötung ein und die Temperatur erhob sich auf 37,8°, 38°. Die folgenden Tabellen enthalten die Resultate dieser Injektionen, Waldvogel und Jorns sind gesunde Menschen, Grimme der leichte, Lange der schwere Fall von Diabetes.

Waldvogel normal.

Datum	Menge Spez. Gew.	Ges. N.	Aceton in mg	
			Atemluft	Urin
3. I.	1030 1023	20,8	nicht bestimmt	5,8
4. „	950 1030	21,2	0	5,6
5. „[1])	1010 1026	16,9	0	19,7
6. „[2])	1140 1028	18,6	0	13,3
7. „	1050 1028	16,8	0	8,1
8. „	1170 1028	23,2	0	8,6

[1]) 0,005 Heroin.

[2]) 5 g β-oxybuttersaures Na in 100 aq. dest. subkutan. Temp. ab 7 Uhr 37,8°.

Jorns normal.

Datum	Menge	mg Aceton		Versuchsanordnung
		Atemluft	Urin	
7. VIII.	1380	0	13,0	
8. „	1140	Spuren	13,2	5 g Na β-oxybutyricum subkutan in 100 ccm H_2O
9. „	1450	erste 12 St. 0 zw. 12 „ 15.2 15,2	10,6	
10. „	1650	erst. 12 St. 19,2 zw. 12 „ 0 19,2	9,7	0,03 M.

Eine Acetonvermehrung ist sicher ausgeblieben bei Waldvogel, Jorns zeigt am Tage der Einverleibung selbst keine Vermehrung im Harn, während in der Atemluft kleinste Mengen Acetons auftreten. Sicher aber besteht zwischen diesen beiden Gesunden und den beiden Diabetikern ein erheblicher Unterschied, der Patient G. mit leichtem Diabetes unterscheidet sich wieder von dem schwer erkrankten L. Ersterer bekommt am Tage der Injektion eine Vermehrung des Acetons in Atemluft und Harn um 27 mg, am nächsten Tage eine solche von weiteren 33, auch am dritten Tage ist die Menge gegenüber dem Tage vor der Injektion vermehrt. Viel grösser aber ist die Steigerung des Acetons nach der β-Oxybuttersäureeinverleibung beim schweren Diabetes L. Leider ging dem Tage vor der Injektion eine grosse Erregung des Patienten vorher, er wollte die Klinik verlassen, und die Acetonmenge stieg auf den bislang nicht erreichten hohen Wert zugleich mit der des Zuckers, aber diese grosse Menge wurde am Tage nach der Injektion noch um fast 200 mg übertroffen bei niedrigerer Zuckerzahl, am Tage der Injektion war die Acetonausscheidung um fast die Hälfte gesunken. Ich bin natürlich weit entfernt, durch diese Versuche die herabgesetzte Oxydationsfähigkeit des Diabetikers gegenüber der β-Oxybuttersäure für bewiesen zu halten, aber ich möchte glauben, dass sie, neben die Resultate von Minkowski und Schwarz gestellt, zusammengehalten auch mit den Resultaten nach Fetteinverleibung per os (s. S. 232) zu weiteren Versuchen auffordern, und dass neben den bislang angeführten Argumenten für die

Grimme Diabetes.

Dat.	Menge u. Spez. Gew.	Sacch.	Aceton in mg in der Atemluft	Aceton in mg im Urin
4.	1980 1023	9,9 g	nicht bestimmt	28,3
5.	1080 1025	9,0 g	erste 12 St. 19,2 zweit. 12 „ 15,6 34, 8	26,3
6.	120 Durchfälle 1029	0 g	erste 12 St. 7.8 zweit. 12 „ 27,6 35,4	9,1
7.	840 1028	0 g	erste 12 St. 15,6 zweit. 12 „ 15,6 31,2	13,7
8.*	1720 1021	6,88 g	erste 12 St. 19,2 zweit. 12 „ 19,2 38,4	32,6
9.	2010 1021	8,04 —	erste 12 St. 31,2 zweit. 12 „ 22,8 54,0	50,3
10.	1960 1027	—	erste 12 St. 18,6 zweit. 12 „ 11,6 30,2	31,8

*) 5 g Na β-oxybutyricum in 100 ccm Aq. dest. subkutan.

herabgesetzte Oxydationsfähigkeit des Diabetikers in Bezug auf Fettzerfallsprodukte auch diese Versuche mit ins Treffen geführt werden können.

Sollte nicht an dieser Stelle der Lipämie der schwer erkrankten Diabetiker gedacht werden müssen, wenn es gilt, die herabgesetzte Verbrennungskraft des diabetischen Organismus für Fette zu erweisen? Sie ist von der Nahrung sicher nicht allein abhängig und kommt in Krankheiten vor, bei denen die Herabsetzung der Oxydation nicht ausgeschlossen werden kann. Man beobachtet sie bei Pneumonien, Potatorium, Tuberkulose, ich fand sie häufig bei Chlorosen. Auch an eine vermehrte Ueberführung von Fett aus den Geweben ins Blut

Lange Diabetes.

Dat.	Menge	Sacch.	mg Aceton in der Atemluft	mg Aceton im Urin
19.	2460	110,7	0	1392
20.	2150	103,2	0	1167
21.	2550	112,2	erste 12 St. 0 zweit. 12 „ 32,5 32,5	1136
22.	2370	108,8	erste 12 St. 0 zweit. 12 „ 37,1 37,1	2213
23.*)	3050	128,1	erste 12 St. 13,9 zweit. 12 „ 23,2 37,1	1058
24.	2440	112	erste 12 St. 18,1 zweit. 12 „ 41,8 59,9	2378

*) 5 g β-oxybuttersaures Na in 100 ccm H_2O subkutan.

muss bei diesen pathologischen Verhältnissen gedacht werden. Wir wissen zu wenig vom Wesen der Lipämie, mir aber scheint der Analogieschluss erlaubt, dass auch im Diabetes die Oxydationsstörung und der vermehrte Fettzerfall wie zur Bildung der Acetonkörper so auch zum Auftreten von feinen Fetttröpfchen im Blut führen können. Von Stadelmann[1]) sind im Blut von Diabetikern 15 %, von Fischer[2]) sogar 18 % Fett gefunden. Dreschfeld[3]) hat beim Coma sogar im Urin grosse Mengen Fetts festgestellt. So dürfen wir hoffen, durch die Annahme einer schwankenden, vielen Einflüssen unbekannter Art unterworfenen Oxydationsstörung dem längst vermuteten Vorhandensein eines persönlichen Faktors, wie in allen Formen der Acetonkörperausscheidung so auch beim Diabetes (Rosenfeld, Hirschfeld, Naunyn) gerecht werden zu können.

Wir müssen nun daran gehen zu prüfen, ob auch beim Diabetiker die verschiedenen Formen der Acetonurie, die nach Inanition,

[1]) Deutsch. med. Woch. 4. XII 1902, Ver. Beil.
[2]) Virch. Arch. Bd. 172, 1903.
[3]) Brit. med. journ. Aug. 21. 1886.

die febrile, die nach Narkosen u. s. w. noch zu erkennen sind, und ob sich bei ihm, wenn wir versuchen, seine Acetonkörperausscheidung durch Alkalien zu beeinflussen, grundlegende Unterschiede gegenüber dem normalen Menschen finden lassen. Wir werden auf diese Weise nicht allein dem Wesen der diabetischen Acetonkörperausscheidung näher zu kommen hoffen dürfen, sondern auch die Therapie des Diabetes muss aus den Ergebnissen dieser Beobachtungen wichtige Folgerungen ziehen.

VII. Einfluss der Inanition.

Während beim Gesunden durch Inanition die Acetonkörperausscheidung vermehrt wird, kann im diabetischen Organismus durch völlige Nahrungsenthaltung eine Verminderung derselben eintreten. So konnte Rosenfeld [1]) durch einen Hungertag die Acetonausscheidung eines Diabetikers von 7,5 g auf 2 g herunterdrücken und ihn dann durch allmähliche Fleischzulage immerhin auf etwas geringeren Acetonmengen erhalten. Die durch Inanition bewirkte Besserung in der Oxydation des Fettes scheint demnach längere Zeit anhalten zu können, es ist als ob durch eine einmalige, starke Herabsetzung der Inanspruchnahme oxydativer Kräfte dieselben sich für längere Zeit erholen können. Von den Resultaten Meyers [2]), der einen Diabetiker am ersten Hungertage etwas Fleischextrakt in Bouillon, an einem zweiten 75 g Speck geniessen liess, ist hervorzuheben, dass eine Acetonverminderung deutlich zu erkennen war. Linksdrehung war ebenfalls nicht vorhanden am ersten Versuchstage, das Ammoniak nahm stark ab, sank am Tage nach der Inanition bedeutender. An dem Inanitionstage mit 75 g Speck blieben Ammoniak und Linksdrehung unverändert. Naunyn [3]) schreibt: So sieht man es sehr gewöhnlich, dass bei einem Diabetischen mit reichlicher Ausscheidung von Oxybuttersäure, Acetessigsäure und Aceton durch einen Hungertag die Acetessigsäureausscheidung bedeutend herabgesetzt wird, während Oxybuttersäure und Acetongehalt des Urins keine Aenderung erfahren. Eine alleinige Abnahme der Acetessigsäure muss auffallend erscheinen, jedenfalls aber geht aus diesen Angaben hervor, dass Inanition beim Diabetes in Bezug auf Acetonkörperbildung in umgekehrter Richtung wirkt wie beim Gesunden. Diese auffallende Tatsache stimmt nun mit einer anderen im Diabetes beobachteten gut überein. Auch die

[1]) Zentralbl. f. inn. Med. 1895.
[2]) In.-Diss. Strassburg, 1895.
[3]) Nothnagel, spec. Path. u. Ther. Bd. VII 1.

Oxydationsfähigkeit für Kohlenhydrate wächst im Diabetes nach Inanition. Es scheint also, als ob durch eine Fernhaltung der assimilatorischen Reize, d. h. bei fehlender Ueberführung von Kohlenhydraten und Fetten ins Blut, — das Eiweiss spielt in dieser Hinsicht wohl keine Rolle, — die Assimilation gebessert wird, Fette und Kohlenhydrate nach der Erholung eventuell nach Entfernung giftiger Umsetzungsprodukte von der Zelle wieder besser oxydiert werden können. Es zeigt sich in dieser Beziehung wieder das gleiche Verhalten der Körperzellen des Diabetikers gegenüber den Kohlenhydraten und Fetten, das Zusammengehen von Zucker und Acetonkörpern. Auch nach Durchfällen hat man die Glykosurie sich bessern sehen, während gleiche Beobachtungen betreffs der Acetonurie noch nicht vorliegen. Hirschfeld hat bei einem Diabetiker, dessen Zuckerwerte nach Durchfällen von 20—30 g auf 2—3 g sanken, Acetonbestimmungen ausgeführt, ohne dass eine Abnahme derselben zutage trat. Es bedarf weiterer Untersuchungen, ob wie die Inanition so auch die Indigestion etwa günstig die Acetonkörperbildung beeinflusst, in Bezug auf Glykosurie wirken ja Inanition und Indigestion das Gleiche.

Einfluss des Fiebers.

Das Zurückgehen der Zuckerausscheidung im Fieber ist eine bekannte, nicht bei allen fiebernden Diabetikern festzustellende Erscheinung. Es entsteht daher die Frage, ob auch eine verminderte Acetonkörperausscheidung beim Bestehen von Fieber im Diabetes gefunden wird. Im Kapitel „febrile Acetonkörperbildung“ bin ich schon näher auf diesen Gegenstand eingegangen, habe dort auch mehr Litteratur beigebracht, doch schien es mir von Bedeutung, an dieser Stelle noch einmal kurz auf denselben zurückzukommen. v. Engel[1]) sah, dass bei einem Schwerkranken das Fieber die Acetonmenge nicht noch höher zu treiben vermochte. Ein Kranker Meyers[2]) zeigte bei Eintritt eines leichten Fiebers eine plötzliche Steigerung des Acetons von 0,4 auf 4 g pro Tag, nach 10 Tagen ging mit Aufhören des Fiebers die Acetonausscheidung wieder auf 0,5 herunter. Hirschfeld sah die durchschnittliche Menge Acetons von 20 bis 50 mg bei einem Fall von Diabetes schnell, als eine Pleuritis auftrat, auf 0,2 g ansteigen, um wieder abzusinken, als mehr Kohlenhydrate gereicht wurden; aber auch dann war die Acetonausscheidung

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 20. 1892.

[2]) Strassb. Dissert. 1895.

noch verhältnismässig hoch. Einen spezifischen Einfluss des Fiebers erkennt Hirschfeld in diesen Verhältnissen nicht, ebensowenig wie in dem infolge der plötzlich einsetzenden fieberhaften Erkrankung ziemlich schnellen Absinken der Glykosurie von 80—90 g bis auf Spuren, es tritt nach ihm ausser der Wirkung des Wegfalls der Kohlenhydrate im Diabetes nur noch die der Inanition zutage. Es fehlen also zur völligen Klärung der Verhältnisse noch Acetonkörperbestimmungen an Diabetikern vor, während und nach dem Fieber bei gleichbleibender Diät. Ich verfüge über einen derartigen Versuch, der die Ansicht Naunyns zu bestätigen scheint, dass Fieber beim Diabetes eine Vermehrung der Acetonkörper erzeugen kann und dass so ein Zusammenhang geschaffen wird zwischen dem Fieber und dem nach kroupösen und katarrhalischen Pneumonieen und Pharyngealabszessen auftretenden Coma (Dreschfeld[1]). Die Zuckerausscheidung kann anscheinend im Fieber gleich bleiben, stärker oder schwächer werden. In meinem Fall sank die Zuckermenge, die des Acetons stieg bei gleicher Ernährung. Während also bei der Inanition des Diabetikers Zucker und Aceton gleiche Bahnen einschlagen, sind dieselben beim Fieber einander entgegengesetzt und man könnte diesen Verhältnissen die Deutung geben, dass, während bei der Inanition die Oxydationskraft der Zelle sich erholt, die im Fieber hinzutretende Schädigung speziell den Eiweiss- und Fettstoffwechsel betrifft. Während die Zelle des diabetischen Organismus sich erholt durch die Inanition, wird sie im Fieber direkt beeinträchtigt und beantwortet diesen Angriff mit einer Zunahme der Eiweiss- und Fettzerfallsprodukte. Der Grund dafür, dass manchmal die Zuckerausscheidung nicht sinkt, die Acetonurie nicht ansteigt (v. Engel), könnte in wechselnder Widerstandsfähigkeit der Zellen gesucht werden. Auffällig ist jedenfalls, dass hier Zucker- und Acetonausscheidung entgegengesetzt verlaufen, und wir werden in diesem Verhalten eine spezifische Wirkung der Infektion, des Fiebers sehen können. Ich gebe hier den exakten Versuch an einem fiebernden Diabetiker bei ganz gleich bleibender Ernährung wieder; er genoss $1^1/_2$ Liter Milch, 1 l Bouillon, 285 g Brötchen, davon 100 g als Caseinbrot, 30 g Butter, 285 g Fleisch, 300 g Gemüse, 150 g Kartoffeln.

In den ersten Tagen waren Zucker- und Acetonmengen ziemlich konstante Grössen. Am 7. II. bekam Patient Fieber infolge einer Influenza, eine Stunde nach der ersten Messung trat Schüttelfrost ein,

[1]) Brit. med. journ. Aug. 21. 1886.

Datum	Temperatur	Menge	Sacch.	mg Aceton im Harn	mg Aceton in der Atemluft	Gesamtmenge
4. II.	36,2° 37,0	3200	204,8	93	13	0,106
5. „	36,1 36,8	2950	191,8	109	11	0,120
6. „	36,3 37,2	3200	204,8	107	23	0,130
7. „	36,2 37,4 38,5°	3200	185,6	158	17	0,175
8. „	37,5 37,9	2180	152,0	240	17	0,257
9. „	37,2 38,5	3030	199,9	205	16	0,221
10. „	36,9 37,4	4150	257,3	210	17	0,227
11. „	36,3 37,2	4500	270	154	18	0,172
12. „	37,0 36,9	4200	252	169	14	0,183
13. „	37,0 38,1 39°	4650	297,6	335	16	0,351
14. „	37,5 37,8	4500	279,0	331	—	—
15. „	37,5 37,8	3850	254,0	312	21	0,333

die Temperatur wurde danach noch einmal gemessen (s. Tab.), ebenso am 13. Am Tage des Fiebers steigt das Aceton, Acetessigsäure war nie nachzuweisen, die Zuckermenge sinkt, ebenso am nächsten Tage, dann steigt die Zuckermenge und nun wird die des Acetons kleiner, das tritt am 9., 10., 11. und 12. hervor. An dem Tage, an dem zum erstenmale wieder morgens die normale Temperatur des Patienten 36,3° erreicht wird, ist die Acetonmenge am kleinsten, am Tage der höchsten Temperatur 39°, am 13., wird die höchste Ziffer für Aceton erreicht. Die Acetonmenge der Atemluft bleibt dabei ziemlich konstant. Die zweite Fieberattacke, am 12. beginnend, zeigt das entgegengesetzte Verhalten zwischen Aceton und Zucker nicht so deutlich, sie wurde nicht lange genug beobachtet. Die Abhängigkeit der Acetongrösse von der Temperatur war mir nie so frappant. Wer würde nicht bei Berücksichtigung der Tatsache, dass im Fieber Zucker- und Aceton-

mengen sich entgegengesetzt verhalten, die eine steigt, wenn die andere sinkt, an meine mit Hagenberg[1]) veröffentlichten Untersuchungen im Coma erinnert, aus denen hervorging, dass ganz dieselbe Erscheinung zwischen Zucker und Harnsäure auch nur im Coma besteht? Auch in den Narkoseharnen war, wenn sie Zucker enthielten, kein Aceton nachweisbar, auch hier fand ein eigentümliches Alternieren zwischen Harnsäure, Zucker und Acetonkörpern statt (s. dies Kap. S. 152). Ich komme später auf diese bemerkenswerten Verhältnisse zurück.

IX. Einfluss der Narkose.

Am stärksten reagiert das Protoplasma des Diabetikers auf Gifte, auf die Narkose. Schwäche des Protoplasmas, Inanition und Giftwirkung kommen bei letzterer zusammen und der Effekt ist sehr häufig, häufiger als dies die Literatur meldet, ein schnell zum Tode führendes Coma. Doch kann der Tod an Coma auch 6, 7 Tage post operationem eintreten (Hoffa[2]), Füth[3]). Ja sogar die Lokalanästhesie mit Eukain (Füth[3]), mit Cocain (Hirschberg[4]), hat das todbringende Coma ausgelöst, während Dreschfeld[5]) von Dr. Glascott dahin belehrt ist, dass ihm bei Kataraktoperationen ohne Anästhesierung nie ein Coma nach der Operation vorgekommen sei. Nach unseren Ausführungen im Kapitel „Acetonkörperausscheidung nach Giften und Narkose", nachdem der Beweis erbracht ist, dass eine grosse Anzahl von Giften Acetonvermehrung machen, kann in diesen Tatsachen nichts Wunderbares gefunden werden. Ich führe hier, um den Einfluss einer Narkose auf den Diabetes zu illustrieren, den von Ebstein[6]) eingehend gewürdigten, von mir untersuchten Fall an (s. S. 151). Vor der Operation (Nabelbruchoperation) war der Befund folgender: Harnmenge normal, 2,8 bis 3,8 % Zucker, Acetonurie und Diaceturie fehlen. Die Untersuchungen beginnen am zweiten Tage nach der Operation, die Zuckermenge steigt nicht wesentlich, ebensowenig die Urinmenge, aber die Legalsche Acetonreaktion ist am zweiten Tage stark, am dritten auch die Gerhardtsche. Letztere hält sich etwa neun Tage auf gleicher Höhe, dann sinken die

[1]) Zntrlbl. f. Stoffw. u. Verdkrkh. 1900.
[2]) München. med. Woch. 1888.
[3]) Deutsch. med. Woch. 1903.
[4]) Deutsch. med. Woch. 1895. Ver. Beil. 105.
[5]) Brit. med. journ. Aug. 21. 1886.
[6]) Vererbb. cellulare Stoffwechselkrkh., Stuttgart 1902.

Mengen für Aceton und Acetessigsäure so, dass nach 15 Tagen die betreffenden Reaktionen nicht mehr zu erzielen sind, und von dem Tage an steigen Harnwasser und Zucker auf bislang nie erreichte Werte, die ebenso plötzlich wieder den früheren Platz machen. Ich hatte schon bei Besprechung der Narkoseacetonurie bemerkt, dass in den Harnportionen normaler Menschen nach der Narkose, welche Zucker enthielten, das Aceton fehlte. Es kommt dies Alternieren zwischen Aceton und Zucker also wie bei normalen Menschen, so auch im Diabetes zum Ausdruck, ebenso fanden wir es im Fieber des Diabetikers, während durch die Inanition Zucker- und Acetonmenge abnehmen. Bei der Narkose haben wir es mit einer Giftwirkung auf das Protoplasma zu tun, wir wissen vor allem aus Wintersteins [1]) Untersuchungen, dass bei der Narkose eine Lähmung der Sauerstoffassimilation eintritt. Die Verhältnisse werden also immer durchsichtiger. Da, wo nur Inanition beim Diabetes im Spiele ist, können sich die Biogene soweit erholen, dass Kohlenhydrate und Fette wieder verbrannt werden; trifft aber die Zelle ein toxischer Reiz wie im Fieber, bei Vergiftungen, in der Narkose, so wird die Oxydation der Fette zunächst geschädigt, erst dann die der Kohlenhydrate. Die Wirkungen des Giftes und der Inanition auf den diabetischen Organismus können aber ausbleiben anscheinend, weil die Zellen einmal noch so funktionsfähig sind, dass sie dem Gifteinfluss widerstehen, oder schon so geschädigt, dass auch eine Inanition ihnen nicht wieder aufhilft. Dass ausser der Narkose noch andere Schädlichkeiten den Ausbruch des Comas veranlassen oder begünstigen können wie Indigestion, nervöse Einflüsse, ein bestehendes Carcinom, hat Füth [2]) eingehend auseinandergesetzt (S. a. S. 149).

X. Einfluss der Alkalien.

v. Jaksch [3]) hat mit Dosen von 20—30 g Natr. bicarb. und Natr. aceticum die diabetische Acetonurie niemals beeinflussen können. Es kann nicht meine Absicht sein, alle Fälle anzuführen, in denen eine Beseitigung des Comas durch Alkalien mit mehr oder weniger Erfolg angestrebt ist, sondern ich muss mich, um den Einfluss der Alkalien auf die diabetische Acetonkörperausscheidung zu würdigen, auf Versuche beschränken, die quantitative Bestimmungen der Ace-

[1]) Zeitschr. f. allgem. Physiol. Bd. 1 1902.
[2]) Deutsch. med. Woch. 1903.
[3]) Ueber Acetonurie und Diaceturie. Berlin 1885.

tonkörper enthalten und ausserhalb des Comas angestellt sind. Wenn wir als Grad der Säurebildung im diabetischen Organismus das im Harn ausgeschiedene Ammoniak ansehen und annehmen, wozu wir ja berechtigt sind, dass diese Säuerung vorwiegend auf das Konto der β-Oxybuttersäure und Acetessigsäure gesetzt werden muss, so gehören auch die Versuche hierher, in denen es sich um die Herabsetzung der Ammoniakmengen durch Alkalien dreht. Ich möchte jedoch gleich betonen, dass diesen Versuchen volle Beweiskraft nicht zugesprochen werden kann, denn sie zeigen ja nur, dass an die Stelle des Ammoniaks andere Alkalien getreten sind, während über die Menge der bei der Alkaliverabreichung gebildeten oder ausgeschiedenen Acetonkörper nichts gesagt ist. Wir werden überhaupt am besten tun, um jeden ausschwemmenden Einfluss des Alkalis auf die Ausscheidung der im Diabetes gebildeten Acetonkörper auszuschalten, allein solche Fälle für den exakten Nachweis der Alkaliwirkung auf die Bildung der Acetonkörper zu verwerten, in denen nur Acetonausscheidung besteht. Nachdem es schon Hallervorden[1]) gelungen war durch Verabreichung von Na_2CO_3 eine Verminderung der Ammoniakausscheidung zu erzielen, hat Wolpe[2]) an 10 Fällen sichergestellt, dass man durch doppelt kohlensaures Natron das Ammoniak des Harns fast völlig zum Verschwinden bringen kann. Rosenfeld[3]) sah bei einer Diabetica nach Zufuhr von Alkali kein Schwinden des Acetons. Wie ich im Abschnitt „Acetonurie nach Alkalien" schon anführte, fand Weintraud[4]) bei dem diabetischen Patienten, der keinen Zucker, wohl aber β-Oxybuttersäure, Acetessigsäure und Aceton ausschied, dass nach Alkali die Acetonausscheidung mächtig anstieg, ohne dass die β-Oxybuttersäure abnahm. Da wir die Menge der Acetessigsäure nicht bestimmen können, so wäre denkbar, dass das Alkali eine grössere Menge dieser Säure in den Harn übergeführt und dass sich aus dem acetessigsauren Natron mehr Aceton abgespalten hätte.

Die oft enorme Vermehrung der β-Oxybuttersäure beim Diabetes nach starker Alkalidarreichung erklärt sich Magnus-Levy[5]) so, dass die Säure auch ohne das Alkali schon vorhanden war, dass sie aber durch Beschleunigung der Ausscheidung mittels des Alkalis der Oxydation entzogen wird. Wie stimmt das mit der von mir früher

[1]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 12. 1880.
[2]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 21. 1886.
[3]) Bresl. ärztl. Zeitschr. 1885.
[4]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 34. 1894.
[5]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 42. 1899.

S. 183 entwickelten Anschauung von der Wirkung der Alkalien beim normalen Menschen zusammen? Ich habe mir die vermehrte Acetonausscheidung Gesunder nach Alkalizufuhr so vorgestellt, dass die auch im normalen Organismus ja gebildeten sauren Fettzerfallsprodukte durch das Alkali besser in Lösung gebracht werden, und dass sie jetzt der gesunde Organismus nicht alle mehr zu Kohlensäure und Wasser, sondern einen kleinen Teil auch zu Aceton oxydiert. Tut das schon der gesunde Organismus, wie vielmehr der der Inanition und dem herabgesetzten Oxydationsvermögen unterliegende des Zuckerkranken. Wir brauchen somit nach Alkalizufuhr nicht einmal eine Steigerung des Acetons beim schweren Diabetes zu erwarten, sondern nur die Menge der β-Oxybuttersäure kann bei ganz darniederliegender Oxydation und schneller Ausschwemmung der Säuren eine Steigerung erfahren. Insofern unterscheidet sich eben wieder der Diabetiker vom Gesunden und die Tatsache, dass es zu einer Vermehrung des Acetons beim Vorhandensein grosser Säuremengen nach Alkaliverabreichung nicht zu kommen braucht, ist wieder eine Stütze für die Annahme einer Schädigung der oxydativen Leistungen des Biogens im Diabetes.

XI. Das Verhalten der Acetonkörper im Coma.

Die zahlreichsten und verwertbarsten Untersuchungen stammen in dieser Hinsicht aus der Naunynschen Klinik und Magnus-Levy[1]) hat aus den 26 ausnahmslos positiven Befunden der Klinik, aus 3 von Stadelmann[2]) und aus seinen eigenen 14 Untersuchungen den Schluss gezogen, dass die β-Oxybuttersäure im Coma stets vorhanden ist. Ferner hat auch Wolpe[3]) gefunden, dass derjenige seiner Fälle mit Coma endete, bei dem die stärkste Oxybuttersäureausscheidung im Harn sich zeigte. Dem gegenüber ist Fehlen der β-Oxybuttersäure im Coma angegeben von Münzer und Strasser[4]), Rumpf[5]), Lépine[6]), Kraus[7]) und Dreschfeld[8]). Nach den Befunden Münzers und Strassers und meinen Erfahrungen muss ich annehmen, dass bei so grossen Mengen von Acetessigsäure auch β-Oxy-

[1]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 42. 1899.
[2]) Arch. f. klin. Med. Bd. 37. 1885.
[3]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 21. 1886.
[4]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 32. 1893.
[5]) Berl. klin. Wochenschr. 1895.
[6]) Rev. de médecine, tome VIII. 1887.
[7]) Zeitschr. f. Heilk. Bd. X. 1890.
[8]) Brit. med. journal. 21. Aug. 1886.

buttersäure vorhanden gewesen ist, und da die Bestimmung der β-Oxybuttersäure nach Wolpe, welche auch nach meinen Untersuchungen (s. S. 41) keine zuverlässigen Resultate liefert, vorgenommen wurde, so kann man Magnus-Levy[1]) beistimmen, wenn er glaubt, dass sicher β-Oxybuttersäure neben Aceton und Acetessigsäure in den Fällen von Münzer und Strasser vorhanden gewesen ist. Auch Dreschfeld[2]) fand starke Acetessigsäurereaktion, Angaben über die Methode der β-Oxybuttersäurebestimmung fehlen. Rumpf[3]) hat ebenfalls grosse Mengen von Aceton und Acetessigsäure festgestellt, aber statt der β-Oxybuttersäure flüchtige Fettsäuren entdeckt. Er hat das Külzsche Verfahren zur Auffindung der Säure verwandt und es ist in dieser Beziehung ein Einwand gegen seinen Befund nicht zu erheben. Das Vorhandensein von Fettsäuren ist an und für sich nichts so Wunderbares, es wäre denkbar, dass in einzelnen Fällen nicht der gewöhnliche Abbau der Fette über die Säure in der β-Stellung vor sich geht. Rumpf hat zudem noch weitere 3 Fälle von schwerem Diabetes untersucht und neben beträchtlicher Ammoniakvermehrung auch grosse Mengen flüchtiger Fettsäuren gefunden, er betont, dass dieser Befund ein zufälliger sein kann und dass weitere Untersuchungen nötig sind. In den Fällen von Lépine und Kraus hat es sich anscheinend nicht um ein Säurecoma gehandelt. Bemerkenswert ist an diesen Angaben der Autoren, dass ein Fehlen der β-Oxybuttersäure im Coma zu den Seltenheiten gehört; wie ganz anders steht es in dieser Beziehung mit dem Aceton! Es ist ja von vornherein nach unsern Anschauungen über die diabetische Acetonurie zu erwarten, dass in dem Zustande, in dem der Diabetes sich beim Coma befindet, die Störung des oxydativen Faktors mehr in den Vordergrund treten muss, schon wenn man den Ursachen des Comas nachgeht, wenn man bedenkt, dass eine stärkere Kohlenhydratinanition während desselben meist nicht vorhanden ist.

Es muss danach häufig sein, dass die Menge des höchsten Oxydationsproduktes der Acetonkörper im Coma abnimmt, während die β-Oxybuttersäure in den Vordergrund tritt. Es ist denn auch in der Tat die Abnahme des Acetons im Coma in der Literatur häufig festgestellt, und schon Ebstein[4]) bemerkte, dass in den Tagen des ausgesprochenen Comas der Acetongeruch in der Umgebung weniger deut-

[1]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 42. 1899.
[2]) Brit. med. journal. 21. Aug. 1886.
[3]) Berl. klin. Wochenschr. 1895.
[4]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 30. 1882.

lich war als an den Tagen vorher. v. Jaksch[1]) gibt an, auch in den terminalen Stadien des Diabetes normale Acetonmengen gefunden zu haben. Dreschfeld[2]) hat sich nur der Reaktionen von Legal und Gerhardt bedient und dieselben im Coma der Diabetiker nie vermisst, aber in einem Falle ein Verschwinden des Acetons in der Atemluft und der Acetessigsäure im Harn bemerkt. v. Engel[3]) fand vor dem Coma 2 g Aceton + Acetessigsäure, die Bestimmung am ersten Tage des Comas ergab einen annähernden Wert für Acetessigsäure und Aceton von 4,6 g, am andern Morgen war die Reaktion auf Acetessigsäure negativ geworden, die faktische Acetonmenge betrug 0,0767 g. Sternberg[4]) gibt als allgemein geltend an, dass im Coma die Menge des Acetons abnimmt, während die der β-Oxybuttersäure steigt. West[5]) schreibt, dass Aceton sich keineswegs immer bei Patienten findet, die plötzlich an Coma diabeticum erkranken und dass es manchmal verschwindet, wenn Coma eintritt. Wolpe[6]) teilt die Untersuchungsergebnisse an einem 21jährigen dem Coma verfallenen Mädchen mit, das am 15. II. starb. Die Zahlen zeigen so deutlich die Abnahme des Acetons und die Zunahme der β-Oxybuttersäure, dass ich sie hier wiedergebe.

Datum	Aceton	β-Oxybuttersäure	Bemerkungen
13. II.	0,24 %	0,59 %	Verdauungsbeschwerden,
14. „	0,21 „	1,14 „	Benommenheit,
15. „	0,14 „	1,25 „	Ausgesprochenes Coma,
15. „	0,06 „	1,49 „	Tod.

Magnus-Levy[7]) fand, dass bei einem Knaben mit 12 g Aceton + Acetessigsäure, ja 15, 16 und 19 g in der ersten Comaperiode, die Acetonausscheidung resp. die der Acetessigsäure und des Acetons auf Werte sank, welche sowohl im Durchschnitt, wie in ihrem Maximum unter denen der anfallsfreien Zeiten lagen. Hesse[8]) fand in seinem Fall von Coma diabeticum nur 0,004 % Aceton, die Eisenchloridreaktion blieb aus. Auch ein Fall Germars[9]) scheint zu

[1]) Ueber Acetonurie und Diaceturie. Berlin 1885.
[2]) Brit. med. journ. 1886.
[3]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 20. 1892.
[4]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 38. 1899.
[5]) Med. Zentralzeit. 1887. Nr. 7.
[6]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 21. 1886.
[7]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 42. 1899.
[8]) Berl. klin. Wochenschr. 1888.
[9]) In.-Diss. 1889.

beweisen, dass der Tod im Coma erfolgen kann, ohne dass die Eisenchloridreaktion positiv ausfällt.

So ist denn wohl anzunehmen, dass das Verschwinden des Acetons und selbst der Acetessigsäure im Coma relativ häufig vorkommt, während ein Fehlen der β-Oxybuttersäure, wenn überhaupt, so doch nur für ganz wenige Fälle nachgewiesen ist. Wir müssen diese Tatsachen in Einklang bringen mit der uns ja geläufigen, dass auch der Zucker im Urin abnimmt, ja völlig verschwinden kann. Auch Minkowski[1]) gibt als bemerkenswert an, dass bei den pankreasdiabetischen Hunden β-Oxybuttersäure und ihre Oxydationsprodukte auftraten, wenn die Zuckerausscheidung abnahm. Er erklärt sich diese Verhältnisse so, dass aus dem N-freien Eiweissreste, wenn die Zuckerbildung aus ihm behindert ist, nunmehr Acetonkörper hervorgehen. Eine weitere Erklärung könnte sein, dass die Nierenfunktion plötzlich versagt und dass diese Substanzen im Körper zurückgehalten werden. Eine solche Erklärung passt nicht für die Abnahme des Acetons in der Atemluft, sie hat keine Unterstützung durch die pathologische Anatomie gefunden. Die Säurewirkung auf die Nieren äussert sich in lange bestehenden Albuminurieen, in den sogenannten Comazylindern und den Epithelnekrosen Ebsteins, warum soll nun plötzlich das Nierenfilter, das in Fällen von grossen Eiweissmengen und unendlich viel mehr Zylindern und Blutungen seinen Dienst tut, aufhören zu funktionieren? Dann müsste man grosse Mengen von Aceton, Acetessigsäure in den Organen finden, was, wie Rosenfeld[2]) betont, nicht der Fall ist. Und selbst wenn, was ich für wahrscheinlich halte, das Blut einen höheren Wert für δ zeigt, so ist damit nur eine relative Niereninsuffizienz gegenüber der Masse der zirkulierenden Fettzerfallsprodukte erwiesen, keineswegs erklärt sich aber das Coma mit seinen hohen Säurewerten durch eine Erkrankung der Niere.

Für die Erklärung des Verschwindens der Glykosurie wird eine Inanition herangezogen werden können, während aber, allerdings nach bislang nicht genügenden Beobachtungen, beim Diabetes ausserhalb des Comas die Inanition zum Verschwinden des Zuckers und der Acetonkörper führen kann, beweist hier das massenhafte Auftreten von β-Oxybuttersäure und das Zurücktreten der höheren Oxydationsstufen ein Sinken der protoplasmatischen Oxydationsenergie. Sie ist daher sicher das Primäre, hervorgerufen durch Schädigungen vielerlei

[1]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 31. 1893.
[2]) Zentralbl. f. inn. Med. 1895.

Art, Digestionsstörungen, Erregungen oder Depressionen, komplizierende fieberhafte Infektionen u. s. f. Das Coma selbst ist zusammengesetzt aus den Wirkungen von darniederliegender Oxydationsenergie, von Inanition, von starker Säurebildung. Acetessigsäure, β-Oxybuttersäure, flüchtige Fettsäuren, Milchsäure beteiligen sich an dieser Wirkung. Von keinem der Acetonkörper ist bis jetzt eine spezifische Giftwirkung nachgewiesen, die Berechnungen von Magnus-Levy, dass tatsächlich der gesamte Organismus im Coma an Alkali verarmt, bedürfen noch weiterer bestätigender Untersuchungen, während die Alkaleszenzabnahme des Blutes erwiesen ist. Es bleibt ferner übrig darzutun, dass der Körper, wenn er mit Säuren überschwemmt wird, tatsächlich am Alkaliverlust zugrunde geht. Auch die Ausschwemmung der Säuren hat den Diabetiker nicht vor dem Untergange bewahrt, es bleiben noch Oxydationshemmung und Inanition zu bekämpfen.

Dass nun auch, wenn der Tod beim Diabetes nicht im Coma erfolgt, Aceton und Acetessigsäure verschwinden können, erscheint verständlich. Zaudy[1]) hat z. B. einen derartigen Fall mitgeteilt, in dem drei Tage vor dem Eintritt des Todes an Marasmus Zucker, Aceton und Acetessigsäure verschwanden. Dass auch, wie Zaudy annimmt, die β-Oxybuttersäure nicht ausgeschieden wurde, ist bei der Umständlichkeit des Verfahrens der quantitativen Bestimmung von β-Oxybuttersäure wie in den oben zitierten Fällen von Coma (Münzer und Strasser, Dreschfeld) zu bezweifeln.

Dass grössere Quantitäten von Säuren ausserordentlich lange vom Diabetiker ertragen werden können, geht aus manchen Beobachtungen hervor, doch scheint es, dass die Mengen der β-Oxybuttersäure in diesen Fällen viel geringer sind als im Coma; damit soll natürlich nicht geleugnet werden, dass zwischen den Mengen von Säure und den klinischen Erscheinungen das grösste Missverhältnis bestehen kann. In Weintrauds[2]) schon vielfach zitiertem Fall bestand 4 Jahre hindurch als einzige Stoffwechselanomalie dauernde Ausscheidung von Aceton, Acetessigsäure uud β-Oxybuttersäure, der Harn war bei strenger Diät zuckerfrei. v. Noorden[3]) beobachtete einen Diabetiker $2\,^1/_2$ Jahre, er schied während dieser Zeit zu wiederholten Malen mindestens $2\,\%$ β-Oxybuttersäure aus und erfreute sich eines relativen Wohlbefindens. Sandmeyer[4]) fand 45—60 g β-Oxybuttersäure

[1]) Deutsch. med. Woch. 1902.
[2]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 34. 1894.
[3]) Die Zuckerkrankheit. Berlin 1898.
[4]) E. Külz, Klinische Erfahrungen über Diabetes mell. Jena 1899.

Monate hindurch. In einem Fall betrug der Mittelwert für Ammoniak 7,23 g, die Reaktionen auf Aceton und Acetessigsäure waren stark vorhanden, der Tod trat erst nach 1 Jahr 3 Monaten auf. Naunyn[1]) sah bei zwei Fällen tägliche Oxybuttersäureausscheidung von mehr als 100 g Monate hindurch. Ich glaube, dass Diabetiker, die eine reine Fleischfettkost streng durchführen, oft bei bestem Wohlbefinden Aceton und Acetessigsäure ohne Zucker ausscheiden und verweise in dieser Beziehung auf den S. 212 mitgeteilten Fall.

XII. Schlüsse auf das Wesen des Diabetes und des Coma diabeticum.

Man hat in vielen mühevollen Arbeiten die Acetonurie der Diabetiker studiert und die Hoffnung gehegt, bei diesem Studium dem Wesen der Zuckerharnruhr näher zu kommen. Wir haben, das dürfen wir sagen, in der Erkenntnis der diabetischen Acetonkörperausscheidung einen guten Schritt vorwärts getan und müssen uns daher die Frage vorlegen, ob mit dieser die vom Wesen des Diabetes parallel gegangen ist. Der Diabetes ist nach dem jetzigen Stande unserer Arbeiten nicht allein charakterisiert durch die Glykosurie, sondern auch durch einen abnormen Stickstoffzerfall, für den in letzter Zeit Hesse[2]) eintritt, und durch eine spezifische Acetonurie. Die Eigentümlichkeit der Acetonkörperausscheidung beruht beim Diabetes nicht auf dem Wirken der Kohlenhydratinanition, sondern in der Oxydationsstörung, der Schädigung des Protoplasmas; dieses kann man beim Diabetiker durch Zufuhr von Kohlenhydraten so beeinträchtigen, dass es mit Glykosurie und Acetonurie antwortet, dieses durch Kohlenhydratabstinenz sich soweit erholen lassen, dass die Fähigkeit Kohlenhydrate und Fette zu verbrennen wieder zunimmt.

Eine stichhaltige Theorie des Diabetes muss die spezifische Eigentümlichkeit des Kohlenhydrat-, Fett- und Eiweissumsatzes meiner Ansicht nach erklären und das kann nur eine solche sein, die wie die Ebsteins den letzten Grund dieser Erscheinungen in der Zelle, im Protoplasma, im Biogen oder wie man es sonst nennen mag, sucht, denn die Bildung der Acetonkörper steht mit keinem bestimmten Organ in Zusammenhang. Wie bei Einverleibung von Giften in den normalen Organismus, ich denke speziell auch an das der Thyreoidea, bald vermehrte Acetonausscheidnng, bald Glykosurie,

[1]) Nothnagels Spez. Path. u. Ther. Bd. VII. 1. 1900.
[2]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 45. 1902.

bald N-zerfall die Schädigung der Zellen zum Ausdruck bringt, so auch beim Diabetes.

Im Coma kommt die Oxydationsschädigung und der Zellzerfall am deutlichsten zum Ausdruck, dasselbe wirkt auf Glykosurie und Acetonurie wie das Fieber, die Narkose. Die Kohlenhydratinanition tritt in den Hintergrund. Auch der Eiweisszerfall ist im Coma gesteigert, der des Zellkerns kommt in der eigentümlichen Weise zum Ausdruck, dass die Kurven der Harnsäure und Zuckermengen entgegengesetzt steigen und fallen. Ebenso verlaufen die Mengenkurven von Acetonkörpern und Zucker beim Coma entgegengesetzt und die gleiche Erscheinung ist bemerkbar, wenn der Diabetes durch Fieber, durch die Narkose beeinflusst wird. Das kann Kohlenhydratinanition allein nicht bewirken.

12. Pathogene Wirkung der Acetonkörper.

Aceton und Coma

Im Anschluss an die Besprechung der Beziehungen zwischen dem Coma diabeticum und der Acetonkörperausscheidung werden wir auf die pathologische Bedeutung der Acetonkörper eingehen und erörtern müssen, inwieweit sie als krankmachende Ursache anzusprechen sind. Es war ja nach den ersten Befunden schon zu naheliegend, das Coma durch Einverleibung der Substanzen erzeugen zu wollen, welche dem Diabetes das eigenartige Gepräge aufdrücken, und es war vorauszusehen, dass man sich zunächst an den Körper hielt, den man zuerst im diabetischen Harn fand, an das Aceton. Zugleich suchte man natürlich die vielfachen Erscheinungen auf dem Gebiete des Nervensystems, unter denen die verschiedenen von Acetonurie begleiteten Zustände verliefen, ebenfalls mit der neugefundenen im Blut, in der Atemluft, im Harn nachgewiesenen Substanz in ätiologischen Zusammenhang zu bringen. So stellte v. Jaksch den Begriff der Acetonämie auf. Da, wie er sagt, durch eine Reihe von Beobachtungen erwiesen ist, dass das Aceton wirklich giftige Wirkungen hervorrufen kann, so dürfte für jene Fälle, in welchen als wahrscheinlichste Krankheitsursachen die vermehrte Acetonbildung und die Ueberladung der Gewebe und Organe mit Aceton anzusehen ist, der Ausdruck „Acetonämie“ wirklich am Platze sein. Wir müssen es uns versagen, alle bis zu der Zeit, in der v. Jaksch dies schrieb, unternommenen Experimente mit Aceton Vergiftungen zu erzeugen, die einerseits in ihrem Bilde dem Coma diabeticum, andererseits den vielen Begleitsymptomen der verschiedenen Formen der Acetonurie gerecht werden sollten, anzuführen. Aus

ihnen geht zur Genüge hervor, dass Aceton wirkt wie Alkohol, Aether, Chloroform, dass eine Identität der Vergiftungssymptome mit den nervösen Störungen vielfacher Art, z. B. im Fieber, bei Magendarmstörungen, bei Carcinomen, in Psychosen nicht zu konstatieren war und dass die Dosen, welche beim Menschen und bei den Versuchstieren eine Wirkung hervorbrachten, viel grösser waren als die beim Menschen selbst im Diabetes festgestellten Mengen. Vollends war eine Aehnlichkeit der Acetonvergiftung mit dem typischen Kussmaulschen Symptomenkomplex nicht festzustellen. Schon in den bis 1885 vorliegenden Resultaten konnte die Lehre von der spezifischen Acetonämie keine Stütze finden, geschweige denn in den klinisch bekannten Tatsachen. Dazu kam, dass die Entdeckung der anderen Acetonkörper, der Säuren, schnell eine neue Erklärung, die besser gestützt schien, in den Vordergrund rückte; so vergass man bald das Aceton für das Coma speziell anzuschuldigen. Wenn auch Wolmer[1]) noch einmal für die Bedeutung der Acetonämie im Coma eintrat, so mehrte sich doch die Zahl der Autoren, welche entweder wie West[2]) und Rörig[3]) u. a. nachwiesen, dass grosse Gaben von Aceton keine Erscheinungen hervorrufen oder höchstens rauschähnliche Zustände erzeugen, oder welche wie Lorenz[4]), Hirschfeld[5]) nach klinischen Erfahrungen dem Aceton am Zustandekommen des Comas keine Rolle zuwiesen. West[2]) sah nach Injektionen grosser Dosen Acetons bei Hunden keine bemerkenswerten Symptome, aber auch wenn man wirksame Dosen injiciert, weichen dieselben von denen der menschlichen Acetonämie ab; 20 g rufen beim Menschen nur kurzdauernde Somnolenz hervor. Rörig[3]) stellte fest, dass die Eingabe von 0,02 bis 0,08 g pro kg bei den meisten Versuchspersonen keine auffälligen Wirkungen zur Folge hatte, auch nach den grossen Gaben 0,08 bis 0,2 pro kg Körpergewicht traten nur leichte Rauscherscheinungen auf. Spiegler[6]) injicierte zwei Mädchen 1 g chemisch reines Aceton, es trat nach 3 Stunden Rötung und Schwellung auf, während das Allgemeinbefinden ungestört blieb. Schwarz[7]) sah bei einem Hunde nach 7,7 g Aceton per os starke Intoxikationserscheinungen, nach 15,3 einen schweren Acetonrausch. Lorenz[4]) hält die Ansicht,

[1]) Bresl. ärztl. Zeitschr. 1886.
[2]) Med. Zentralzeitung 1887.
[3]) In.-Diss. Würzburg 1898.
[4]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 19. 1891.
[5]) D. med. Woch. 1893.
[6]) Zntrbl. f. inn. Med. Bd. 14. 1893.
[7]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 40. 1898.

dass das Aceton oder die Acetessigsäure die schweren nervösen Symptome hervorrufen könne, für nicht haltbar. Trotz des wechselnden Bildes der Giftwirkung lassen sich Unterschiede in den Acetonmengen nicht finden, dazu steigt der Gehalt des Harns an Aceton und Acetessigsäure erst nach der Acme des Krankheitsprozesses. Hirschfeld[1]) betont, dass bei dem diabetischen Coma wahrscheinlich nicht durch Aceton und Acetessigsäure eine Intoxikation hervorgerufen werde, sondern dass die Ursache desselben in unbekannten Stoffen gesucht werden müsse, deren konstanter Begleiter das Aceton sei, die Acetonurie könne daher als Indikator der Vergiftung mit diesen unbekannten Substanzen dienen. Auch nach v. Noordens[2]) und Weintrauds[3]) Ansicht kann das Aceton wohl kaum für das Coma verantwortlich gemacht werden. Dazu kommt, dass das Aceton, während es in vielen Fällen von Coma vorkommt, aber auch nach manchen Beobachtungen im Coma verschwinden kann [Stadelmann[4]), Wolpe[5]), Dreschfeld[6]), v. Engel[7]), West[8]), Magnus Levy[9])]. Dreschfeld[6]) will durch subkutane Einspritzung von kleinen Dosen Aceton in nur kurzen Intervallen ein dem diabetischen Coma ähnliches Bild haben hervorrufen können. Er ist wohl der letzte, der auf experimentelle Ergebnisse gestützt, das Coma als durch Aceton verursacht ansehen will, die von ihm angewandten Dosen sind immerhin so gross, wie sie beim Menschen kaum beobachtet werden, er spritzte fünf oder sechs Dosen zu 0,6 g Kaninchen ein. Ein echtes diabetisches Coma ist bislang durch Acetoneinverleibung nie erzeugt worden, die klinischen Tatsachen drängen das Aceton als Erreger desselben stark in den Hintergrund. Ob aber nicht durch die beim Menschen vorkommenden Mengen eine Reihe von nervösen Symptomen erzeugt werden können, welche bei den von Acetonurie begleiteten pathologischen Zuständen wie Fieber, Inanition u. s. w. bemerkbar sind und eine Aehnlichkeit mit den bei Alkoholwirkung auftretenden Erscheinungen nicht vermissen lassen, muss als fraglich bezeichnet werden.

---

[1]) D. med. Woch. 1893.
[2]) Lehrb. d. Pathol. d. Stoffw. Berlin, 1893.
[3]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 34. 1894.
[4]) Arch. f. klin. Med. Bd. 34. 1884.
[5]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 21. 1886.
[6]) Brit. med. journal. Aug. 21. 1886.
[7]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 20. 1892.
[8]) Med. Zentralzeitung 1882. Nro. 7.
[9]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 42. 1899.

Sicher ist, dass ein echtes Coma durch die im Körper gefundenen Acetonmengen nicht erzeugt werden kann.

Acetessigsäure

Wie steht es in dieser Beziehung mit der Acetessigsäure? Seit der Zusammenstellung und den eigenen Experimenten von v. Jaksch[1]) sind neuere Versuche über die Wirkung der Acetessigsäure auf den Organismus nicht mehr angestellt, wohl aus dem Grunde, weil die bislang vorliegenden Resultate übereinstimmten und die reine Acetessigsäure schwer zu beschaffen ist. Nach ihnen kommt der Acetessigsäure eine toxische Wirkung nicht zu und diese Tatsache steht im guten Einklang mit ihrer ausserordentlich grossen Zersetzlichkeit. Die Menschen, denen v. Frerichs grosse Dosen einverleibte, so gross wie sie nie ausgeschieden werden, die Tiere, denen Albertoni und v. Jaksch Acetessigsäure beibrachten, zeigten keine Vergiftungserscheinungen. Auch Frösche, denen v. Jaksch bis 1 g gab, blieben ohne die geringsten Störungen.

β-Oxybuttersäure

Mit der künstlich dargestellten, optisch inaktiven β-Oxybuttersäure haben Versuche angestellt Araki[2]), Meyer[3]), Sternberg[4]) und Zeehuysen[5]), von ihnen Araki, Sternberg und Zeehuysen an Tieren, Meyer, Sternberg und Zeehuysen beim Menschen. Freilich sind die meisten dieser Versuche gemacht, um die Umwandlung der β-Oxybuttersäure im Organismus zu studieren. Doch lassen sie auch Schlüsse auf die Pathogenität zu. Araki hat Kaninchen Dosen von 4—6 g subkutan injiziert, Hunden 4—5, Fröschen 1—2 g β-oxybuttersaures Natron, er erwähnt nichts von toxischen Wirkungen. Meyer gab einem Diabetiker 10 g optisch inaktive β-Oxybuttersäure in etwas Sodawasser gelöst per os, der Patient vertrug die Dosis ohne Beschwerden. Sternberg injizierte Katzen 1—3 g des β-oxybuttersauren Natrons in die Vena jugularis, es trat keine Schlaffheit oder Mattigkeit auf; Frösche, denen 0,18—1,21 g neutralisierte β-Oxybuttersäure subkutan injiziert war, wurden bei den höheren Dosen schlaff und matt, bald trat völlige Betäubung ein, die höchste Dosis führte nach 2 Stunden zum Tode. Ich möchte glauben, dass hier Salzwirkungen vorliegen. Eine mit Phlorhizin diabetisch gemachte Katze erhielt 3 g oxybuttersaures Natrium in die Vena jugularis und unterschied sich in nichts von einem nor-

[1]) Ueber Acetonurie und Diaceturie. Berlin 1885.
[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 18. 1894.
[3]) In.-Diss. Strassburg 1895.
[4]) Virch. Arch. Bd. 152. 1898.
[5]) Geneeskundige Bladen 1899, April.

malen Tier. Eine gesunde Frau nahm 5 Tage hindurch 5 g β-Oxybuttersäure in Wasser; Allgemeinbefinden und Sensorium waren in keiner Weise gestört, ebensowenig bei einem Diabetiker, der an 3 Tagen je 5 und 2 mal je 10 g β-Oxybuttersäure per os erhielt. Zeehuysen nahm selbst 12,5 g oxybuttersaures Natron, ebenso wie 3 andere gesunde Männer und Diabetiker mit und ohne Ausscheidung von Acetonkörpern ohne Nachteile. Pankreasdiabetische Hunde starben wenige Stunden nach intrastomachaler Applikation der aktiven Säure. Subkutan wirkte die Säure stark kaustisch, ein Tier bekam eine akute hämorrhagische Nephritis; das ist natürlich nichts Spezifisches.

Mit der optisch aktiven, eigentlich nur allein ins Bereich unserer Besprechung fallenden β-Oxybuttersäure haben Minkowski[1]), Schwarz[2]) und ich[3]) experimentiert, ich allein an Menschen (s. S. 236 u. f.). Nur meine Versuche an Tieren waren in der Absicht angestellt, die Giftigkeit der Säure für den Tierkörper zu prüfen, die von Minkowski und Schwarz sollten das Verhalten und die Umwandlung der Säure klarstellen. Minkowski brachte einem Hund mit Pankreasdiabetes 10 g reines β-oxybuttersaures Natron aus Diabetesharn in den Magen, er erwähnt nichts von Vergiftungserscheinungen. Schwarz gab 0,5, 12 und 8 g β-oxybuttersaures Natron, aus dem Urin von Zuckerkranken gewonnen, Hunden per os, auch bei ihm ist von Erscheinungen, die sich auf die Säure zurückführen liessen, nicht die Rede. Ich habe Fütterungs- und Injektionsversuche angestellt, letztere entweder subkutan oder intraperitoneal, meistens intravenös. Achtmal wurde die optisch aktive Säure den Kaninchen in die Ohrvene gespritzt in Dosen von 0,08—2,2 g. Zwei der Tiere waren mit Phlorhizin vergiftet. Es starben bei der Injektion unter Schrei und Streckbewegungen zwei Kaninchen, eins nachdem 0,23 g injiziert waren, eins nach 2,2 g, eins erlag im Laufe von 24 Stunden seiner Phlorhizinvergiftung. Es wurden Dosen von 2,2 g ohne Symptome bei intravenöser Injektion ertragen, das sind für den Menschen von 60 kg etwa 120 g. Subkutan wurden einverleibt 1,1, 0,14, 0,14 g, die grösste Dosis verursachte eine schwere hämorrhagische Nephritis, die in zwei Tagen zum Tode führte. Die intraperitoneale Einverleibung von 0,69 g zeitigte das Bild der lokalen Verätzung an Därmen, Nieren, Milz u. s. w. An den Nieren fanden sich starke Blutungen in die geraden Kanälchen. Fünf Fütterungsversuche mit Dosen von 0,32—1,38 g mit Wasser

[1]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 40. 1898.
[2]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 31. 1893.
[3]) Zentrlbl. f. inn. Med. 1898 u. Ahrens Gött. Diss. 1899.

verdünnt wurden angestellt, in einem wurden daneben Traubenzucker, Aceton und Acetessigester, in einem daneben Aceton und Traubenzucker einverleibt. Ganz geringe Störungen der Munterkeit und Fresslust waren nicht auf die Wirkung der β-Oxybuttersäure zu beziehen. Meinen zahlreichen Versuchen mit dem Natronsalz der optisch aktiven Säure messe ich keine Bedeutung bei, es ist nicht ausgeschlossen, dass die in ihnen gewonnenen, sehr verführerischen Resultate einer Salzwirkung zuzuschreiben sind, da Kochsalzlösungen ebenfalls Betäubung und Tod hervorriefen. Die Menschen, denen ich 5 g β-oxybuttersaures Natron subkutan einverleibte, zeigten ausgedehnte schmerzhafte Röte in den ersten 24 Stunden, die Temperatur stieg um mehrere Zehntel, einmal bis 38°. Allgemeinerscheinungen fehlten völlig.

Wir dürfen aus diesen Versuchen den Schluss ziehen, dass der β-Oxybuttersäure ebensowenig wie den andern Acetonkörpern spezifische giftige Eigenschaften zukommen, die sich mit dem Coma in Zusammenhang bringen liessen. Will man also die Acetonkörper als die Erreger des Comas ansehen, so kann nur die Säurewirkung von β-Oxybuttersäure und Acetessigsäure in Betracht kommen,

Nierenveränderungen

Bis in die neueste Zeit hinein ist die Frage, welches die Ursache für die eigentlichen diabetischen Nierenveränderungen sei, eine offene geblieben. Es ist, wenn diese Frage beantwortet werden soll, ziemlich ohne Belang, ob diese nur dem Diabetes ohne Komplikationen eigene Störung der Nierenfunktion durch eine einfache Albuminurie sich zu erkennen gibt, oder ob Zylinder daneben vorhanden sind. Wir betonen gleich, dass es sich für uns nur um die Deutung derjenigen Störungen der Nierenfunktion handeln kann, die bei Diabetesfällen ohne jede Komplikation z. B. mit Gicht, Arteriosklerose, Alkoholismus auftreten. Es wird nun schwer sein, statistisch festzustellen, welcher Prozentsatz der Diabeteskranken an diesen Nierenläsionen erkrankt, da mir in den meisten Berechnungen Trennungen in dieser Richtung nicht vorgenommen zu sein scheinen und da ja schon die Angaben über die Häufigkeit von Albuminurie und Zylindrurie in weiten Grenzen schwanken. Es ist jedoch einleuchtend, dass wir diese Zahl kennen müssen, wenn wir zur Erklärung ihres Auftretens z. B. die Ausscheidung abnormer Stoffwechselprodukte, hier der Acetonkörper heranziehen wollen. Aus den Zahlen v. Noordens[1]), der bei 23,5 % der Diabetesfälle Albumen im Harn, in 10,8 % nach dem Verhalten des Urins, des Zirkulationsapparats und des Verlaufs Nephritis feststellte, lassen sich

[1]) Die Zuckerkrankheit. Berlin 1898.

Anhaltspunkte dafür, wie häufig die reine diabetische Nephritis bei Zuckerkranken ist, nicht gewinnen. Von den Albuminurieen fielen allein 54,2 % in das Alter über 50 Jahre, so dass es den Anschein hat, als könnte ein ziemlich grosser Prozentsatz der Nierenstörungen beim Diabetes nicht den Stoffwechselprodukten, welche in abnormer Menge die Nieren verlassen, zugeschrieben werden, sondern Altersveränderungen. Naunyn [1]), der eigentliche diabetische Albuminurie in 34,04 % der Fälle fand, ist der erste, der die Abtrennung der Albuminurie bei reinem Diabetes vornahm. In 17 von seinen 32 Fällen sind nur gelegentlich Spuren von Eiweiss, unter $^1/_4$ ‰ beobachtet, in 5 derselben bestanden solche Spuren längere Zeit oder dauernd, in 10 Fällen betrug die Eiweissmenge mehr als $^1/_4$ ‰ bis mehrere Promille. Es scheint also nach diesen Angaben die nur dem Diabetes als solchem zukommende Störung der Nierenfunktion in der grössten Zahl der Fälle sehr gering zu sein und das Eigentümliche zu besitzen, dass sie in ihrer Intensität wechseln, ja für längere Zeit schwinden kann.

Beweisender für den Zusammenhang der Acetonkörper und Nierenläsionen als die Beobachtungen beim Diabetes sind die, welche bei akut an toxischen Magendarmaffektionen Erkrankten Lorenz [2]) sammelte, wenngleich nicht ganz ausgeschlossen werden kann, dass die Ausscheidung der die Erkrankung verursachenden Gifte das Nierenfilter schädigt. Lorenz fand, dass bei dem häufigen Zusammentreffen von Aceton- und Acetessigsäureausscheidung mit Albuminurie bei Digestionsstörungen an eine gemeinsame Genese beider zu denken sei, indem gewisse Eiweisszerfallsprodukte — wir denken dabei an die β-Oxybuttersäure — die Albuminurie bedingen und später durch weitere Oxydation zu Acetessigsäure und Aceton für die Nieren unschädlich werden. Die Acetonurie folgte nämlich in seinen Fällen der Albuminurie.

Comazylinder

Neben diesen Albuminurieen und Nephritiden müssen unser Interesse an dieser Stelle in Anspruch nehmen die von Ebstein [3]) zuerst geschilderten, von E. Külz [4]) so genannten Comazylinder. Dieselben sind später von vielen Untersuchern gefunden und beschrieben (Aldehoff, Sandmeyer, Rumpf, Nebelthau, v. Mering, Domansky und Reimann) und wenn auch die Zylinder nicht ganz gleich geschildert werden, — nach den einen sind sie lang, nach den andern

[1]) Nothnagel, Spez. Path. u. Ther. 1900. Bd. VII. 1.
[2]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 19. 1891.
[3]) D. Arch. f. klin. Med. Bd. 28. 1881.
[4]) Diss. Marburg 1885.

abgebrochen, nach den einen breit, nach den andern schmal, — so viel scheint festzustehen, dass schon im Beginn des Comas bis dahin nicht beobachtete Zylinder von eigentümlicher Beschaffenheit im Harn auftreten können. Gegenüber Naunyn[1]), der die Comazylinder häufig vermisste, hat Aldehoff[2]) dieselben in keinem reinen Fall von echtem diabetischen Coma vermisst. Auch Lenhartz gibt in der „Mikroskopie und Chemie am Krankenbett" an, dass er die typischen Zylinder nie vermisst habe. Eine Erklärung dieser Erscheinung ist selten versucht. Aldehoff[3]) bringt sie mit toxischen Vorgängen in Zusammenhang, Domansky und Reimann[4]) nehmen an, dass eine Störung in der Ausscheidung von Stoffwechselprodukten im Coma eintritt. Auch ich glaube, dass diese Comazylinder mit den im Coma in grösserer Menge entstehenden abnormen Stoffwechselprodukten in Beziehungen gebracht werden müssen. Von diesen kommen in Betracht nicht der Zucker, denn er nimmt im Coma ab, nicht Aceton und Acetessigsäure, auch sie kommen sehr häufig im Coma zum Verschwinden, wohl aber die β-Oxybuttersäure, von der wir durch die Untersuchungen Magnus-Levys[5]) wissen, dass sie im Coma enorm hohe Werte erreichen kann und von der ich[6]) feststellen konnte, dass sie, in ziemlich grossen Dosen subkutan bei Kaninchen einverleibt, vor allem andern die Nieren schädigt, sodass, wie auch Zeehuysen[7]) nach subkutaner Einverleibung der optisch nicht aktiven Säure fand, schwere hämorrhagische Nephritiden entstehen. Auch die eigentümlichen Eigenschaften dieser Zylinder könnten sehr wohl auf Säurewirkung beruhen. Dass grosse Mengen der Säure im Organismus kreisen können, ohne dass diese Zylinder erscheinen, liegt einmal wohl an der individuellen Disposition, dann an dem allmählichen Entstehen grösserer Mengen ausserhalb des Comas und daran, dass es im Coma auch zum Zirkulieren freier Säure kommen kann. Bestätigend für unsere Annahme sind auch die Angaben Aldehoffs[2]) und Rumpfs[8]), aus denen hervorgeht, dass bei Einleitung einer kohlenhydratfreien Kost, also mit dem Entstehen grösserer Mengen von Säuren die Zylin-

[1]) Nothnagel, Spez. Path. u. Ther. 1900.
[2]) Klinische Erfahrungen über Diab. mell. Jena. 1899.
[3]) Sandmeyer, X. Kongress f. inn. Med. 1891.
[4]) Zeitschr. f. Heilkunde. Bd. 22. 1901.
[5]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 42. 1899.
[6]) Zentrlbl. f. inn. Med. 1899.
[7]) Geneeskundige Bladen 1898.
[8]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 45. 1902.

der auftraten, wie das schon Stokvis[1]) festgestellt hatte, nach Hinzufügung von Kohlenhydraten verschwanden. Wenn wir somit geneigt sind, das Auftreten der Comazylinder mit der Bildung grosser Mengen von Säuren in Verbindung zu bringen, so drängt sich der Gedanke auf, dass auch die ausserhalb des Comas auftretenden, keiner Komplikation zuzuschreibenden Zeichen von geschädigter Nierenfunktion, wie die grossen Schwankungen unterliegende Albuminurie und die Zylinder, im Zusammenhang mit den Acetonkörpern stehen. Wir werden zur Feststellung dieser Verhältnisse ausfindig zu machen haben, erstens ob bei Albuminurie und Zylindrurie der Diabeteskranken sich die Acetonkörper stets nachweisen, ob sich durch die Acetonkörper Nierenschädigungen erzeugen lassen und ob die so erzeugten Läsionen mit den an Diabetesnieren erhobenen Befunden übereinstimmen.

Acetonkörper und rein diabetische Nierenläsionen

Eine das Diabetesmaterial der Göttinger medizinischen Klinik umfassende Statistik von zwölf Jahren ergibt für den Zusammenhang zwischen Albuminurie und Nephritis einerseits und der Ausscheidung von Acetonkörpern andrerseits bemerkenswerte Anhaltspunkte. In allen 124 Fällen waren bis auf 39 = 31,45 % Aceton und Acetessigsäure im Harn stets vorhanden. Die Acetessigsäure wurde wie üblich durch die Gerhardtsche Probe nachgewiesen, für deren Farbennuancen bei geringen Mengen Acetessigsäure der nicht geübte Untersucher wenig empfindlich ist. Es waren also wohl immer schon grössere Mengen von Acetessigsäure vorhanden, und wo das der Fall ist, da wird, wie meine neuesten Untersuchungen mit der von mir als beste anerkannten Methode (s. unter „Bestimmung der β-Oxybuttersäure“ S. 42) mich wieder gelehrt haben, auch die β-Oxybuttersäure in nicht kleinen Mengen von den Nieren ausgeschieden. Das geschieht zwar, nachdem sie neutralisiert ist, aber wir müssen daran denken, dass sie auch als freie Säure zu Zeiten im Blut kreisen und die Nieren schädigen kann. Ein relativ grosser Prozentsatz, 68,5 % der Diabeteskranken, welche an Albuminurie oder Nephritis leiden, scheidet also Acetonkörper aus. Ich glaube, dass diese Zahl noch grösser wird, wenn die nicht auf Komplikationen des Diabetes zurückzuführenden, reinen Albuminurieen allein berücksichtigt werden und wenn man sich zum Nachweis der Acetonkörper feinerer, eventuell quantitativer Methoden bedient. Aber immerhin scheint eine Anzahl von Diabeteskranken Acetonkörper auszuscheiden, ohne dass die Nierenfunktion Not leidet. In dieser Beziehung finden wir auch eine Reihe von An-

[1]) Verhdl. des 5. Kongr. f. inn. Med.

gaben in der Literatur. Mya[1]) konnte bei langdauernder Ausscheidung von Aceton und Acetessigsäure kein Eiweiss feststellen, weiter findet sich bei eingehenden Harnuntersuchungen keine Eiweissausscheidung erwähnt in den Arbeiten von Wolpe[2]), v. Engel[3]). Naunyn[4]) gibt an, dass Eiweiss in manchen Fällen wenigstens bis zum Eintreten des Comas ganz fehlen kann. Auch Hesse[5]) und Rumpf[6]) führen Fälle von diabetischer Acetonkörperausscheidung an, in denen Albuminurie fehlte. Im ganzen aber sind das Ausnahmen und ich glaube, es würde eine Statistik, die nur die Fälle mit reiner diabetischer Albuminurie berücksichtigte, in denen durch längere Zeit nach Eiweiss und Acetonkörpern im Harn gefahndet ist, ergeben, dass ein Zusammenhang zwischen der Ausscheidung von Aceton, Acetessigsäure, β-Oxybuttersäure und Nierenveränderungen, wie sie durch Albuminurie oder Zylindrurie angezeigt werden, sich sehr häufig findet, vielleicht noch häufiger als in unserer Statistik.

Experimentelles

Zuerst und am meisten Versuche durch Aceton Albuminurie zu erzeugen hat Albertoni[7]) angestellt. Er verwandte grosse Dosen per os, so z. B. 22 Tage hindurch täglich 8 ccm Aceton, 12 Tage 8 ccm, 6 ccm 3 Tage u. s. f., und es muss auffallen, dass die Albuminurieen, soweit dieselben festgestellt sind, verhältnismässig spät auftraten. So wurden einem starken Kaninchen 12 Tage lang täglich 2 g per os einverleibt, im Urin findet sich in den letzten Tagen eine sehr grosse Menge Albumin; ein anderes Kaninchen erhält an 3 aufeinanderfolgenden Tagen 3 ccm Aceton, man findet am dritten Tage leichte Spuren von Eiweiss im Harn. Zudem handelt es sich ja in diesen Experimenten um plötzliche Zuführung grosser Mengen von Aceton, sodass eine Uebertragung der Resultate auf die menschliche Pathologie mit aller Vorsicht zu geschehen hat. v. Jaksch[8]) hat in 5 Versuchen 4 Kaninchen und eine Katze durch Acetondämpfe vergiftet, und zwar wurden grosse Dosen Aceton verbraucht, der Harn enthielt in allen Fällen Eiweiss, die Menge ist in zwei Versuchen mit „etwas" bezeichnet, Trübung beim Kochen und Salpeter-

[1]) Riv. clin. di Bologna 1885.

[2]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 21. 1886.

[3]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 20. 1892.

[4]) Nothnagel, Spec. Path. u. Ther. 1900.

[5]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 45. 1902.

[6]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 45. 1902.

[7]) Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1885. — Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 23. 1887 mit Pisenti.

[8]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 10. 1886.

säurezusatz und Niederschlag mit Essigsäure und Ferrocyankalium. Auch diese Versuche sind mit grossen Mengen Acetons angestellt, es scheint nicht ausgeschlossen, dass die Tiere an Sauerstoffmangel zugrunde gegangen sind und pathologisch-anatomische Untersuchungen, die in Albertonis und Pisentis[1]) Versuchen ausgeführt sind, fehlen. Auch Dreschfeld[2]) hat durch subkutane Injektion von grossen Dosen Aceton bei Kaninchen Albuminurie erzeugen können. Dazu kommt, dass diesen positiv ausgefallenen Versuchen, durch Aceton Albuminurie resp. Nierenschädigungen zu erzeugen, mehrere mit negativem Resultat gegenüberstehen. Baginsky[3]) konnte bei einem Hunde durch langdauernde Fütterung mit Aceton keine Nephritis herbeiführen. Schwarz[4]) hat grosse Mengen Acetons verfüttert und subkutan injiziert, ein Hund bekam z. B. 20 Tage hindurch täglich 7 g Aceton in 150 ccm Wasser in den Magen, es wurde während dieses Versuches wiederholt auf Eiweiss untersucht, ohne dass eine Reaktion positiv ausfiel; das Tier blieb gesund. Es könnte auffallen, dass diese negativen Resultate bei Hunden gefunden wurden, der Hund verhält sich in Bezug auf Acetonbildung und wohl auch -Oxydation allen Erwartungen widersprechend, wie wir das schon früher ausführten; aber auch Albertoni und Pisenti haben an Hunden experimentiert und fanden, dass zwar die in den Nieren durch das Aceton gesetzten Veränderungen nicht so schwer und tiefgreifend sind wie bei Kaninchen, dass aber auch grosse Quantitäten Eiweiss ausgeschieden werden können. In neuester Zeit hat Ruschhaupt[5]) Kaninchen, Hunde und Katzen bis 4 Stunden Acetondämpfen ausgesetzt, er konnte aber ebensowenig wie Schwarz an den Versuchstieren sichtbare Nierenveränderungen nachweisen, doch trat in einzelnen Fällen Albuminurie auf. So bestehen in den Angaben der Autoren über die Wirkung des Acetons auf die Nieren Widersprüche, doch scheint sich bei eingehender Würdigung der Versuche zu ergeben, dass das Aceton ebenso wie die ihm in ihrer Wirkung und chemischen Konstitution nahestehenden Körper Alkohol, Chloroform, bei grossen Dosen und langer Einwirkung eine Läsion der Nieren setzen kann. Berücksichtigen wir aber, dass das Aceton in so grossen Mengen nicht einmal beim Diabetes die Nieren nicht verlässt, so liegt es nahe,

[1]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 23. 1887.
[2]) Brit. med. journ. 1886.
[3]) Arch. f. Kinderheilk. Bd. IX. 1888.
[4]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 40. 1898.
[5]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 44. 1900.

den grössten Teil der Nierenveränderungen auf Rechnung der unter den Acetonkörpern vorhandenen beiden Säuren zu setzen. Im Einklang damit steht die Angabe von Bottazzi und Orefici[1]), dass Eiweiss im Harn bei grossen Acetonmengen fehlen, bei kleinen vorhanden sein kann.

Wie steht es nun mit Experimenten in dieser Richtung? Nach 10 g Acetessigsäure, per os gegeben, hat Albertoni[2]) zuerst Albuminurie gesehen, die bei kleinen Gaben unbedeutend ist oder fehlen kann. Albertoni bringt diese Resultate seiner Versuche in Verbindung mit den Albuminurieen bei Diabetesfällen, in denen eine Erkrankung der Nieren ausgeschlossen ist. Um aber die Abhängigkeit dieser Albuminurieen von dem Auftreten der Acetessigsäure sicher zu stellen, hält er es für notwendig, dass genaue Untersuchungen beim Diabetes und anderen mit Acetonkörperbildung einhergehenden Krankheiten in dieser Richtung angestellt werden. Das ist aber leider bisher nicht in genügendem Masse geschehen. Die Acetessigsäure ist ferner von v. Jaksch[3]) in grossen Dosen Tieren einverleibt und zwar ohne Vergiftungssymptome, doch wurde nicht selten eine geringe, in wenigen Tagen vorübergehende Albuminurie festgestellt. Es sind also nur wenige Untersuchungen in dieser Angelegenheit angestellt, aber sie stimmen darin überein, dass die Acetessigsäure Nierenschädigungen verschiedener Intensität setzen kann. Betreffs der β-Oxybuttersäure bestehen ebenfalls nur wenige Angaben. Bei den schon mehrfach zitierten Versuchen von Minkowski und Schwarz scheint Eiweiss im Harn nicht vorhanden gewesen zu sein. Auch ich konnte bei Applikation der Säure per os und intravenös keine Nierenläsionen erzielen, nur einmal bei subkutaner Injektion von 1,1 g optisch aktiver β-Oxybuttersäure trat eine in zwei Tagen zum Tode führende, hämorrhagische Nephritis auf, und einmal fand sich bei intraperitonealer Einverleibung von 0,7 g der Säure neben starken Verätzungen auch Nephritis haemorrhagica.

Mir will es demnach scheinen, als ob den Säuren ein grösserer Teil der reinen Nierenschädigungen beim Diabetes zugeschrieben werden müsse, wenngleich ich es nicht ganz von der Hand weisen kann, dass auch das Aceton bei den durch die Ausscheidung der grossen Wasser- und Zuckermengen hervorgerufenen Verhältnissen eine deletäre Wirkung auf die Nierenzellen auszuüben vermag.

[1]) Lo Sperimentale. Bd. 55. 1902.
[2]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 23. 1887.
[3]) Ueber Acetonurie und Diaceturie. Berlin 1885.

So kommen wir zu der schon von Ebstein[1]) geäusserten Ansicht, dass es eine Summe von Schädlichkeiten ist, welche die Niere des Diabetikers pathologisch beeinflusst. Doch glaube ich, dass den Acetonkörpern, speziell der Acetessigsäure und der β-Oxybuttersäure, besonders auch nach den klinischen Erfahrungen, ein bedeutender Einfluss beim Zustandekommen von Albuminurie und Zylindrurie zugeschrieben werden muss. Auch Lorenz[2]) spricht sich dahin aus, dass das häufige Zusammentreffen der Acetessigsäure- und Acetonausscheidung mit der Albuminurie in Fällen von Digestionsstörungen, in denen andere Gründe für die Eiweissausscheidung nicht vorlagen, eine Beziehung dieser pathologischen Produkte zu einander nicht verkennen lässt, aber nicht so, dass die Albuminurie von der Wirkung des Acetons oder der Acetessigsäure abhängig erschien. Lorenz bezichtigt für den pathologischen Einfluss auf die Nieren die Acetonvorstufen, er denkt wohl vorwiegend an die β-Oxybuttersäure. Dass die Albuminurie in vielen Fällen mit Aceton- und Acetessigsäureausscheidung vermisst wird, liegt an der verschiedenen Widerstandsfähigkeit der Nieren; bei irgendwie längerem Bestehen der Acetonurie und Diaceturie wird man aber wohl durch wiederholte sorgfältige Untersuchung Eiweiss finden.

Anatomie der Nierenläsionen

Stimmt nun das Bild, das die Niere der Diabetiker darbietet, mit den experimentell durch die Acetonkörper erzeugten Veränderungen? Am ersten und eingehendsten hat Ebstein[1]) die Nieren von an Coma verstorbenen Diabeteskranken untersucht und in ihnen festgestellt, einmal die in Herden auftretende Nekrose der Epithelien in den gewundenen Kanälchen, dann im Isthmus der Henleschen Schleifen die, wie später erkannt ist, durch Glykogeninfiltration bewirkte Quellung und Helligkeit der Epithelien. Von späteren Untersuchern ist ferner noch die Verfettung des Epithels in den gewundenen Harnkanälchen gefunden [Fichtner[3]), Sandmeyer[4]), Hansemann[5])]. Von diesen Veränderungen konnten Albertoni und Pisenti[6]) bei ihren Vergiftungen mit Aceton die grössten Alterationen im Epithel der gewundenen Kanälchen nachweisen, es kam in den letzteren Fällen zu einem „granulären Degenerationsprozess", in den schwereren wurden

[1]) D. Arch. f. klin. Med. Bd. 28. 1881.
[2]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 19. 1891.
[3]) D. Arch. f. klin. Med. Bd. 44. 1889.
[4]) D. Arch. f. klin. Med. Bd. 50. 1892.
[5]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 26. 1894.
[6]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 23. 1887.

die Elemente so tief zerstört, dass nur eine grosse Menge Granulationssubstanz im Lumen der Kanäle übrig blieb. Einige Teile der gewundenen Kanäle zeigten Epithelien, die vergrössert, homogenisiert mit schlecht färbbarem Kern erschienen. In meinen Versuchen mit β-Oxybuttersäure traten die Hämorrhagieen mehr in den Vordergrund. Ich glaube nun, dass alle soeben angeführten Prozesse an sich allein nichts Spezifisches haben, in einander übergehen und mit einander kombiniert vorkommen und dass es daher nicht angeht, eine Gleichartigkeit der Nierenbilder bei rein diabetischer Albuminurie und Zylindrurie und bei Vergiftungen mit den Acetonkörpern in jedem einzelnen Fall zu erwarten. Die pathologisch anatomischen Untersuchungen von diabetischen Nieren können uns aber in der Annahme unterstützen, dass es beim Diabetes Nierenveränderungen gibt, die nur der Krankheit als solcher mit ihrer Ausscheidung abnormer Stoffwechselprodukte zugeschrieben werden müssen. Die experimentellen Vergiftungen mit Acetonkörpern sollen meines Erachtens nur beweisen, dass Acetonkörper wie Gifte auf das Nierenepithel wirken können, ohne dass ein bestimmtes Stadium dieser Giftwirkung für die Acetonkörperwirkung pathognomonisch sein wird. Aber auch um das zu erweisen, müssen die Versuche in grösserer Anzahl mit kleineren Dosen wiederholt werden. Die klinische Beobachtung jedoch muss, um den Zusammenhang zwischen den Acetonkörpern und den nicht auf Komplikationen beruhenden Nierenveränderungen festzustellen, noch mehr verwendbares Material sammeln.

Rhachitis

Fast wie ein Curiosum will es uns anmuten, wenn die Rhachitis dem Aceton zugeschrieben wurde, — das Bindeglied bildeten wohl die bei der Rhachitis häufig vorkommenden eklamptischen Anfälle, die infolge Nahrungsmangels zur Acetonurie führten —, und wenn Baginsky[1]) erst feststellen musste, dass die Vermutung, die Acetonurie stehe zur Rhachitis in Beziehung, sich klinisch und experimentell nicht bestätigen liesse. Er fütterte einen Hund lange mit Aceton, doch blieb dieser frei von rhachitischen Veränderungen.

Acetonglykosurie

Bedeutungsvoller erscheint die schon von Buhl[2]) gemachte Beobachtung, dass von den in einer Acetonatmosphäre erstickten Kaninchen eins einen Harn ausschied, der ein bedeutendes Reduktionsvermögen für Fehlingsche Lösung besass. v. Jaksch[3]) setzte Kaninchen unter eine Glasglocke, durch die er Aceton leitete, er

[1]) Arch. f. Kinderheilk. Bd. IX. 1887.

[2]) Zeitschr. f. Biol. 16.

[3]) Ueber Acetonurie und Diaceturie. Berlin 1885.

verbrauchte sehr grosse Mengen; setzte man die Durchleitung des Acetons lange genug fort, so trat der Tod ein. Auch der Harn dieser Tiere gab exquisit die Trommersche Probe und v. Jaksch konnte die reduzierende Substanz durch Phenylhydrazin als Traubenzucker identifizieren, er erhielt gelbe Nadeln mit typischem Schmelzpunkt. Ruschhaupt[1]) hat die Zuckermengen, welche bei dieser Acetonnarkose erzeugt wurden, bestimmt; auch, wenn das Aceton in den narkotisch wirkenden Gaben öfters wiederholt subkutan injiziert wurde, trat Glykosurie auf, ebenso bei intravenöser Einverleibung. Sogar durch einmalige Einführung von 10 ccm Aceton per os bei einem 1250 g schweren Kaninchen liess sich Zucker im Harn nachweisen. Ruschhaupt nimmt nach seinen Versuchen an, dass das Aceton keineswegs zu jenen Giften gehört, die einen raschen vollständigen Glykogenschwund bewirken, dass aber der Harnzucker den Kohlenhydratdepots des Organismus entstamme. Es ist für ihn denkbar, da die im Coma gefundenen Acetonwerte des Blutes von denen, welche bei seinen Experimenten festgestellt sind, nicht erheblich abweichen, dass die Acetonämie im Coma noch ein weiteres Moment für vermehrte Zuckerausscheidung abgeben kann. Demgegenüber hat Müller[2]) in 5 von 12 Fällen eine Acetonglykosurie beobachtet, und sieht sie als Folge einer stärkeren Abkühlung oder hochgradiger Dyspnoe an, welche eine Schädigung des Organismus setzen. Ich selbst habe Glykosurie gefunden im Alkoholrausch, nach Chloroformnarkose, und dass die Körper dieser Gruppe zu einer Schädigung des Protoplasmas führen können, ohne dass Abkühlung und Dyspnoe dieselbe erst auslösen müssen, denn diese beiden Faktoren kamen weder beim Alkoholrausch noch bei der Narkose zur Wirkung. Damit soll nicht bestritten werden, dass Kälte und Dyspnoe ebenfalls Glykosurie hervorrufen können, aber die letzte Ursache auch dieser Schädigungen liegt wohl in einer Beeinträchtigung des Protoplasmas. Sie erklärt auch die bei der Chloroform- und Aethernarkose auftretende Acetonurie am einfachsten. Die verschiedene Widerstandsfähigkeit gegenüber dieser Gruppe von Giften macht es erklärlich, dass bei ganz gleichen Dosen unter ganz gleichen Bedingungen die Zuckerausscheidung einmal vorhanden sein, ein andermal fehlen kann. Dass im Coma das entstehende Aceton die Glykosurie erhöht, scheint mir deshalb nicht recht einleuchtend, weil im Coma die Zuckermenge oft abnimmt und das Aceton an Menge gegenüber den tiefer oxydierten Acetonkörpern zurücktritt.

[1]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 44. 1900.

[2]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 46. 1901.

13. Die Acetonkörper in diagnostischer und prognostischer Beziehung.

In welcher Weise kann der Nachweis der Acetonkörper für die praktische Medizin von Nutzen sein? Als das untrüglichste Zeichen dafür, dass dem Körper Kohlenhydrate verloren gehen, wird es uns auf eine unzweckmässige Ernährung der uns anvertrauten Menschen hinweisen. Für die Beurteilung der Ernährung in Gefängnissen, Waisenhäusern u. s. w. kann die Untersuchung auf Aceton eine grössere Bedeutung beanspruchen, als sie es bis jetzt besitzt; mit ihrer Hilfe erkennen wir einen sich nicht in normalen Bahnen bewegenden Fettzerfall. Finden wir bei einer grösseren Anzahl von Insassen im Harn die Legalsche Reaktion positiv — sie wird vorläufig in der Hand des Praktikers das beste Mittel sein eine nicht normale Acetonurie festzustellen, — so ist der Schluss erlaubt, dass die gereichte Nahrung vielleicht an Kalorieen ausreicht, dass aber für den Ersatz zerfallenden Körperfettes nicht genügend gesorgt ist, denn an eine Ueberernährung mit grossen Fettmengen wird man unter solchen Verhältnissen wohl nicht zu denken haben. Ich betone, dass der Harn von mehreren Insassen untersucht werden muss, denn wie ich im Kapitel „Inanition" gezeigt habe, gibt es Menschen, die drei Tage vollständig hungern können und bei denen erst am dritten Tage die Legalsche Probe eben positiv ausfiel. Freilich sind das Ausnahmen, es soll aber betont werden, dass auch in der Stärke der Reaktion auf Kohlenhydratentziehung individuelle Verhältnisse eine grosse Rolle spielen. Die Frage nach unzweckmässiger mangelhafter Ernährung kann auch noch in anderer Beziehung eine brennende werden, und ich zitiere zum Beweis dafür einen von mir schon früher mitgeteilten Fall[1]). Ein kräftiges Dienstmädchen hat seinen Dienst verlassen, weil es bei der Herrschaft hat hungern müssen. Die Herrschaft bestreitet das energisch. Der Urin der in der Klinik aufgenommenen Patientin enthält, nach dem mittelstarken Ausfall der Legalschen Reaktion beurteilt, ziemlich grosse Acetonmengen, für deren Entstehung ein anderer Grund als die Inanition nicht zu finden war. Ich trat daher, als die Herrschaft das Mädchen zwingen wollte den Dienst wieder aufzunehmen, für dasselbe ein.

Die Feststellung des Hungertodes bedarf jedes unterstützenden Momentes, denn sie kann ausserordentlich schwer sein, kann

[1]) Wien. klin. Rundschau 1900. Nr. 52.

doch der Schwund des Fettes, der Organe durch langes Siechtum herbeiführende Krankheiten bedingt und das Zusammenfallen und Schrumpfen des Verdauungstraktus durch Gasbildung verdeckt sein. Hier wird die Untersuchung des Harnes von ausschlaggebender Bedeutung sein können und zwar kommt neben der enormen Herabsetzung des Gefrierpunktes, ich fand Werte, die dem des Bluts ganz nahe stehen, die Feststellung der Acetonkörper in Betracht, darauf hat z. B. Dünschmann[1]) hingewiesen. Aber anstatt das Aceton als Beweismittel für die Inanition aufzusuchen, möchte ich empfehlen lieber die Gerhardtsche Reaktion als Massstab zu nehmen. Das Aceton kann bei Eintritt der Fäulnis eher schwinden als die Acetessigsäure, wir entgehen mit dem Nachweis dieser tieferen Oxydationsstufe auch eher Irrtümern. Eine geringe Acetonurie kann zu viele andere Ursachen haben, Narcotica, Fieber können sie leicht erzeugen. Zudem nimmt mit der Dauer der Inanition die Legalsche Reaktion an Intensität ab, während Acetessigsäure und β-Oxybuttersäure zunehmen. Lieber wäre es mir daher, man wiese die β-Oxybuttersäure nach, zumal die Acetessigsäure sich ebenfalls leicht zersetzt. Man wird mir die Schwierigkeit des Nachweises dieser Säure entgegenhalten, doch wird, denke ich, das von mir S. 38 angegebene Verfahren dem Praktiker so viel Anhalt betreffs des Vorhandenseins der β-Oxybuttersäure liefern können, dass er die Untersuchung des Harns in einem Laboratorium vornehmen lässt.

Und wenn der Diabetiker, um seine Aufnahme in eine Lebensversicherung zu erzielen, sich lange Zeit der Kohlenhydrate enthält, sodass der Harn kaum eine deutliche Reduktion erkennen lässt, so muss den Arzt die Gegenwart von Acetonkörpern darauf hinweisen, dass bei dem Untersuchten Kohlenhydratmangel die Ursache dieser Erscheinung sein kann, er wird dem Betreffenden aufgeben, eine Traubenzuckerlösung in Gegenwart des Arztes zu trinken und so die Glykosurie entdecken.

Dem Psychiater wird die Gegenwart der β-Oxybuttersäure im Harn seiner abstinierenden Kranken einen bedeutenden Grad der Inanition anzeigen und ihn auffordern, die Ernährung herbeizuführen. Es wird für ihn einfacher sein, wenn er als Massstab seines Handelns die Gerhardtsche Eisenchloridreaktion ansieht, ist dieselbe tiefschwarzrot, so sind auch grosse Mengen von β-Oxybuttersäure gebildet und die Berechtigung der Zwangsernährung

[1]) Vierteljahrsschr. f. ger. Med. 3 F. XIX. 2 S. 303.

kann vorliegen. Tritt dagegen kein Aceton auf, wenn dauernd zu wenig Nahrung aufgenommen wird, so ist das, wie Siemens[1]) hervorhebt, ein Beweis dafür, dass für den retardierten Stoffwechsel die wenige Nahrung genügt und dass der Kranke ohne Schaden dabei bleiben kann. Ist bei einem Oesophagusverschluss der Nachweis der Acetonkörper möglich, so wird darin eine Mahnung liegen, entweder den rektalen und subkutanen Weg der Ernährung einzuschlagen, oder wenn das bereits geschehen ist, dem Kranken die Gastrotomie vorzuschlagen.

Die Prognose aller mit starkem Gewebszerfall verbundenen chronischen Erkrankungen wird eine ernstere, wenn die Gegenwart der Acetonkörper im Harn anzeigt, dass es nicht mehr gelingt, diesem Zerfall durch die eingeführte Nahrung Einhalt zu tun, besonders bei malignen Tumoren. Die wichtigste Rolle in prognostischer Beziehung aber werden die Acetonkörper beim Diabetes spielen, ihre Bedeutung ist entschieden grösser als die Menge des ausgeschiedenen Zuckers. Schon Weintraud[2]) betonte, dass der wichtigste Acetonkörper in dieser Beziehung die β-Oxybuttersäure ist, während Hirschfeld[3]) grösseres Gewicht auf das Aceton legte. Wenn wir von der Prognose des Diabetes in diesem Falle sprechen, so schwebt uns vor allem die Gefahr des Comas vor, die Beurteilung der Komplikationen für den Verlauf unterliegt natürlich nicht in gleicher Weise der Gegenwart von Acetonkörpern. Der ständigste Begleiter aber des Comas ist die β-Oxybuttersäure, während das Aceton häufig gegen das Coma hin abnimmt, und so bin auch ich[4]) schon früher dafür eingetreten, das Hauptgewicht betreffs der Prognose des Diabetes auf das Vorhandensein dieser Säure zu legen. Ich habe darzutun versucht, dass die Acetonkörper beim Diabetes nicht einfach als Mass für die dem Organismus verloren gehenden Kohlenhydrate angesehen werden dürfen, sondern dass von viel grösserer Bedeutung für ihr Auftreten, also auch für die Prognose des Diabetes, das Darniederliegen der gesamten oxydativen Leistung des Protoplasmas ist, und so wird uns in dieser Beziehung natürlich auch die niedrigste Oxydationsstufe der Acetonkörper die β-Oxybuttersäure am besten Auskunft geben. Nun liegen die Verhältnisse natürlich nicht so durchsichtig, wenn ich die Grösse der β-Oxybuttersäureausscheidung allen möglichen zufällig

[1]) Neurol. Zentralbl. Jahrg. 4. 1885.
[2]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 34. 1894.
[3]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 31. 1896.
[4]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 38. 1899.

wirkenden Faktoren, welche besonders die Menge des zerfallenden Fettes beeinflussen, überlasse, wenn ich also einfach die Menge der β-Oxybuttersäure an mehreren Tagen bestimme, sondern es wird unsere Anschauung über die Grösse der oxydativen Leistung eine exaktere werden, wenn wir bei konstanter Diät feststellen, wie viel von der subkutan einverleibten Säure der Zuckerkranke noch umzusetzen vermag, wie viel er davon als Säure, wie viel er als Aceton resp. als Aceton + Acetessigsäure ausscheidet. So werde ich auch Auskunft über den Zustand des Diabetes erhalten, wenn Oxybuttersäure nicht zur Ausscheidung kommt. Auch die Ausscheidung von Säuren wird jahrelang ertragen, haben wir sie jedoch nachgewiesen, so wissen wir, dass über dem Haupte des Kranken die gewitterschwangere Wolke schwebt, aus der plötzlich der Blitz, Menschenleben vernichtend, hervorzuckt.

14. Die Bedeutung der Acetonkörper für Prophylaxe und Therapie.

In dieser Beziehung nimmt nur der Diabetes unser Interesse in Anspruch, die praktische Bedeutung der bei ihm vorkommenden und zu dem die Situation beherrschenden Zeichen werdenden Acetonkörperausscheidung ist aber so gross, dass der Wert unserer prophylaktischen und therapeutischen Massnahmen ins Unermessliche wachsen kann. Die grosse Voraussetzung dabei ist natürlich die, dass Coma und Acetonkörper in einem ursächlichen Zusammenhang stehen. Wir nehmen ihn vorläufig an, müssen ihn schon deswegen annehmen, weil wir dem Wesen des Comas erst dann näher treten können, wenn wir die Entstehung der Acetonkörper verhütet haben und trotzdem das Coma auftreten sehen oder verschwinden. Praktisch bietet uns daneben die Auffassung des Comas als einer Säurevergiftung, soweit wir sehen, die beste Möglichkeit, prophylaktisch und therapeutisch vorzugehen. Und werden Coma und Acetonkörperbildung durch dieselben Ursachen hervorgerufen, so kann uns diese Auffassung ebenfalls einen Weg weisen, auf dem wir, der Acetonkörperbildung entgegenrückend, auch unbewusst den Hauptfeind schlagen. Werden, wie ich das häufiger feststellen konnte, ein Coma und die Säureentstehung nach starken depressiven Affekten beobachtet, so können wir, wenn Fernhaltung solcher Erregungen die Acetonkörperausscheidung verhütet, vielleicht auch das Coma hintanhalten.

Ich kann hier natürlich auf den Zusammenhang starker Affekte mit der Acetonkörperausscheidung nicht näher eingehen, zumal ich meine Ansicht darüber im Kapitel „Operative Erzeugung der Acetonkörper" auseinandergesetzt habe. Aber ich glaube hier noch einmal darauf hinweisen zu sollen, dass wir mit allen Mitteln das Fernhalten von Erregungen, vor allem depressiver Natur, erstreben müssen, besonders in Fällen, in denen Aceton und Acetessigsäure schon ausgeschieden werden. Vermehrend wirken ferner auf diabetische Säurebildung die Kohlenhydratinanition und Gifte, welche bei Infektionen entstehen oder zu therapeutischen Zwecken eingeführt werden. Die den Diabetes komplizierenden Infektionen sind deswegen so gefährlich, weil sie einen toxischen, zur Säurebildung führenden Fettzerfall erzeugen; man suche die Höhe des Fiebers zu beeinflussen und vor allem Kohlenhydrate einzuführen. Nicht immer fordert die Narkose ihr Opfer unter den Diabeteskranken, aber häufig genug, und wenn man sie umgehen kann, so nützt man dem Patienten. Sieht man, dass schon der Gedanke an eine notwendige Operation zu starker Ausscheidung von Acetessigsäure und β-Oxybuttersäure führt, so muss eine Beruhigung des Kranken die nächste Sorge sein. Man vermeide so viel wie möglich das Hungern vor und nach der Operation; besteht starke Brechneigung, so lasse man nicht schwarzen Kaffee oder Wasser nach der Operation trinken, sondern Limonaden mit viel Zucker und eventuell Na. bicarbonicum. Nicht die Menge des Narcoticums und die Dauer der Narkose sind das Schädliche für den Diabetes, sondern was vor und nach derselben mit ihr verknüpft ist.

Dass auch eine brüske Entziehung der Kohlenhydrate dem Diabetiker keinen Schaden zu bringen braucht, ist ein Beweis für den guten Zustand der oxydativen Leistung seines Protoplasmas, berechtigt aber nicht die von Ebstein ausgesprochene Warnung vor jäher Aenderung der Diät in den Wind zu schlagen. Man muss bei jedem Diabetesfall nicht allein bestimmen, wieviel Zucker bei langsamer Entziehung der Kohlenhydrate noch ausgeschieden wird, sondern auch wie gross die Acetonkörperausscheidung danach ist. Der Kranke muss zwischen zwei Klippen lavieren, soviel Kohlenhydrate meiden, dass seine Zuckerausscheidung gering ist, nur soviel Kohlenhydrate geniessen, dass keine stärkere Säurebildung entsteht. Bemessen wir die Kost des Diabetikers, so muss nicht allein festgestellt werden, wie viel Kohlenhydrate darin fehlen können, sondern auch wie viel Fett sie enthalten darf.

Wie muss sich nach dem, was uns das Studium der diabetischen Acetonkörperentstehung über Wesen des Diabetes und Comas gelehrt hat, die Therapie der angenommenen Säurevergiftung gestalten? Nun zunächst muss betont werden, dass die einseitige Behandlung mit Alkali diesen Anschauungen nicht entspricht, dass mit einer Neutralisierung der Säuren dem Fass mit gärendem Inhalt das Spundloch zugeschlagen wird, während man es der fortschreitenden Gärung überlässt das Fass zu sprengen. Die Alkalitherapie allein kann keine grossen Erfolge erzielen, ihre Anwendung in der Praxis hat das gezeigt. Wir dürfen nicht versäumen die Entstehung der Säuren dadurch hintanzuhalten, dass wir dem Organismus leicht resorbier- und verbrennbare Kohlenhydrate in Menge zuführen. Diesem Gedanken nachgehend will schon Rosenfeld[1]) durch forcierte Kohlenhydrateinfuhr zweimal ein Coma zum Weichen gebracht haben, und in jüngster Zeit berichtet Schwarz[2]), dass er bei demselben Kranken zwei Comaanfälle durch 70 und 50 g neutralisierte Glukonsäure beseitigen konnte, während der Kranke dem dritten Anfall, zu dessen Behandlung nur Alkali in Anwendung gezogen werden konnte, erlag. Mir will es scheinen, dass, wenn die angewandten Körper der Kohlenhydratgruppe höher oxydiert sind, aber leicht Verdauungsstörungen setzen und langsam resorbiert werden, sie den Vorzug vor andern nicht verdienen. Nach meinen Versuchen hängt die hemmende Wirkung der Kohlenhydrate auf die Entstehung der Acetonkörper in erster Reihe von der leichten Resorbierbarkeit ab, und ich empfehle daher in erster Linie den auch am schnellsten zu beschaffenden Rohrzucker und zwar nur per os, bei fehlendem Schluckakt durch einen in die Nase eingeführten weichen Katheter in den Magen gegossen. Auch mit diesen Massnahmen ist die Therapie nicht erschöpft, durch Einführung grosser Wassermengen, durch Aderlass, müssen wir versuchen die giftigen Stoffwechselprodukte auszuschwemmen. Viel Wasser per os, per rectum, subkutan könnte diesen Zweck erfüllen, daneben kommen Excitantien zur Verwendung.

Es wird uns gewiss nicht gelingen, so jedes Comas Herr zu werden. Die Wurzel des Uebels abzugraben, die von uns festgestellte Schädigung des Protoplasmas in seiner oxydativen Leistung gegenüber den entstandenen Acetonkörpern zu heben, ist unsere schwerste, ja vielleicht unmöglich zu lösende Aufgabe. Gegenüber der grossen Masse von Acetonkörpern werden den Organismus nicht schädigende.

[1]) Zentrlbl. f. inn. Med. 1895. Jahresber. d. Schles. Ges. f. vaterl. Kult. Vers. v. 29. u. 30. Juni 1889.

[2]) Prag. med. Woch. 1901.

Dosen von Natr. hypermanganicum völlig ohnmächtig sein; man könnte sonst daran denken, dem Organismus mit diesem Oxydationsmittel zu Hilfe kommen zu wollen, wie man es in den fünfziger Jahren des vorigen Jahrhunderts getan, um die Oxydation des Traubenzuckers zu befördern. So müssten wir unsere Zeilen mit Resignation zum Abschluss bringen, wenn es mir nicht ein Lichtblick wäre zu vermuten mehr als zu beweisen, dass nervöse Einflüsse vielleicht, wie sie Acetonkörperbildung befördern, Coma herbeiführen, auch entgegengesetzt wirken könnten. Sollte man nicht, wenn ganz zu Beginn des Comas leichte Schläfrigkeit sich einzustellen droht, dieselbe durch freundliche Vorstellungen weckende, nicht erregende Anregung hintanzuhalten, das Coma zu scheuchen imstande sein?

Denn was Verstand und Vernunft nicht immer vermögen, vermag oft
Solch ein glücklicher Hang, der unwiderstehlich uns leitet.

(Goethe.)

Berichtigung.

Lies: Seite 11 Zeile 22 von oben respektive,
„ „ 17 „ 15 „ „ Salzsäure,
„ „ 26 „ 1 von unten kostspieligen,
„ „ 28 „ 18 von oben hinter dass ein Komma,
„ „ 29 „ 21 „ „ hinter wird ein Komma,
„ „ 38 „ 24 „ „ hinter bestimmt ein und,
„ „ 55 „ 31 von unten jodoformbildende,
„ „ 136 „ 16 von oben Reinigungsklistiere,
„ „ 153 „ 16 „ „ der wässerigen,
„ „ 203 „ 6 von unten dass sich,
„ „ 267 „ 15 „ „ und bemerkt, dass die.